

**UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS**

**FACULTAD DE INGENIERÍA INDUSTRIAL**

**E. A. P. DE INGENIERÍA INDUSTRIAL**

**“INSTALACION DE EQUIPOS APLICANDO LAS  
BUENAS PRÁCTICAS EN MANUFACTURA EN  
UNA INDUSTRIA FARMACEÚTICA”**

**TESIS**

**Para optar el Título Profesional de Ingeniero Industrial**

**AUTOR**

**Fernando Elias Parra Pumahualca**

**Asesor**

**Eduardo Raffo Lecca**

**LIMA-PERÚ**

**2015**

## **Dedicatoria**

A Dios porque ha estado conmigo siempre y me ha dado el soporte y la fortaleza para perseverar en todo el camino de mi estudio.

Dedico esta tesis a mi esposa, a mis hijos, a mis familiares y todas mis amistades que siempre me apoyaron incondicionalmente y que hicieron posible que logre de manera satisfactoria este trabajo.

# Agradecimiento

Me complace de sobre manera a través de este trabajo expresar mi sincero agradecimiento a la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, y en ella a los distinguidos Docentes quienes con su profesionalismo y ética aportaron sus conocimientos.

Al Docente Principal de Facultad de Ing. Industrial: Ing. Eduardo Raffo Lecca, por su asesoramiento constante en todo momento y por el aporte de conocimiento experto y amplia experiencia profesional.

Al personal de la empresa LABOTATORIOS MEDIFARMA SA, Gerente General: Iván Gálvez , Director Técnico : Dr. Luis Kanashiro ,Gerente de Planta : Ing. Vicente Sucasaire, por su apoyo incondicional y respaldo recibido en todo éste tiempo y que hicieron posible lograr esta Meta.

# ÍNDICE

## INTRODUCCIÓN

<b><u>CAPÍTULO 1:</u></b>	<b>Página</b>
<b>EL PROBLEMA</b>	<b>8</b>
1.1 Planteamiento del problema	8
1.2 Justificación	9
1.3 Objetivos	10
1.4 Marco teórico	10
1.5 Hipótesis	12
1.6 Diseño metodológico	12
 <b><u>CAPÍTULO 2:</u></b>	
<b>PLANIFICACIÓN ESTRATEGICA</b>	<b>13</b>
2.1 La empresa	13
2.2 Análisis del entorno	19
2.3 Desarrollo de la misión, visión y valores	24
2.4 Análisis FODA	25
2.5 Análisis nacional	27
2.6 Análisis internacional	28
2.7 Análisis del mercado	28
 <b><u>CAPÍTULO 3:</u></b>	
<b>SISTEMAS DE GESTIÓN DE CALIDAD</b>	<b>30</b>
3.1 Definiciones	30
3.2 Sistemas de Gestión de Calidad	31
3.3 Otros Sistemas de Calidad	37
3.4 Sistemas de Calidad BPM Farmacéuticas	38

#### **CAPÍTULO 4:**

### **BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA EN LA INDUSTRIA FARMACEÚTICA**

**44**

4.1 Definiciones y conceptos preliminares	44
4.2 Manual de BPM Farmacéutico	45
4.3 Buenas Prácticas en Ingeniería farmacéutica	76
4.4 Nuevos enfoques de la BPM Farmacéutica	103

#### **CAPÍTULO 5:**

### **INSTALACIÓN DE EQUIPOS APLICANDO LAS BUENAS PRÁCTICAS FARMACÉUTICAS**

**112**

5.1 Diseño del proyecto para ambientes de fabricación	112
5.2 Construcción de ambientes de fabricación	121
5.3 Instalación de equipos	122
5.4 Calificación de instalaciones de equipos	123
5.5 Validación de procesos	135
5.6 El nuevo concepto internacional de verificación	137

#### **CAPÍTULO 6:**

### **CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

**140**

6.1 Conclusiones	140
6.2 Recomendaciones	141

### **BIBLIOGRAFÍA**

**142**

### **ANEXO 1: LISTA DE PRODUCTOS MEDIFARMA SA**

# INTRODUCCIÓN

La industria farmacéutica ha pasado de ser un sector artesanal a una actividad empresarial industrializada, lo que ha implicado un cambio en la filosofía de la producción. Sin embargo, todavía existen algunas carencias que podrían solventarse en buena medida con la aplicación de los estándares de calidad.

Durante los últimos años, el trabajo en Buenas Prácticas de Manufactura (BPM), además de contribuir a mejorar la calidad de los productos farmacéuticos disponibles en el mercado, ha permitido realizar un avance importante en la interpretación conceptual y en la aplicación práctica del verdadero significado del aseguramiento de la calidad en la industria farmacéutica.

Los nuevos enfoques de gestión sobre los que se centran los intereses empresariales( tales como la mejora continua de productos, procesos y otros), están al servicio de los intereses empresariales. Existen actualmente varios modelos de gestión que las empresas están adoptando como referencias para que sus organizaciones se encaminen hacia lo que se denomina la excelencia, una de ellas son las BPM.

Como bien lo establece el informe 32 de la Organización Mundial de la Salud (OMS): “las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM), son una parte de la función de garantía de calidad de una empresa dedicada a la elaboración de productos

farmacéuticos, que asegura que dichos productos se fabriquen de manera uniforme y controlada, de acuerdo con las normas adecuadas al uso que se les pretende dar y conforme a las condiciones exigidas para su comercialización”.

El presente trabajo, analiza las recomendaciones de las BUENAS PRACTICAS DE MANUFACTURA FARMACEUTICA y LAS BUENAS PRACTICAS DE INGENIERIA, y da una aplicación de cómo se debe realizar las INSTALACIONES DE LOS EQUIPOS DE PRODUCCION EN UNA INDUSTRIA FARMACEUTICA.

# Capítulo I

## El problema

### 1.1 Planteamiento del problema

La industria farmacéutica ha pasado de ser un sector artesanal a una actividad empresarial industrializada, lo que ha implicado un cambio en la filosofía de la producción. Sin embargo, todavía existen algunas carencias que podrían solventarse en buena medida con la aplicación de los estándares de calidad.

La ausencia de estándares de calidad provoca exceso de mermas, pérdidas de tiempo y de competitividad, dificultando la rentabilidad de la empresa.

Durante los últimos años, el trabajo en Buenas Prácticas de Manufactura (BPM), además de contribuir a mejorar la calidad de los productos farmacéuticos disponibles en el mercado, ha permitido realizar un avance importante en la interpretación conceptual y en la aplicación práctica del verdadero significado del aseguramiento de la calidad en la industria farmacéutica.

Los nuevos enfoques de gestión sobre los que se centran los intereses empresariales( tales como la mejora continua de productos, procesos y otros), están al servicio de los intereses empresariales. Existen actualmente varios modelos de gestión que las empresas están adoptando como referencias para que sus organizaciones se encaminen hacia lo que se denomina la excelencia, una de ellas son las BPM.

Como bien lo establece el informe 32 de la Organización Mundial de la Salud (OMS): “las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM), son una parte de la función de garantía de calidad de una empresa dedicada a la elaboración de productos farmacéuticos, que asegura que dichos productos se fabriquen de manera uniforme y controlada, de acuerdo con las normas adecuadas al uso que se les pretende dar y conforme a las condiciones exigidas para su comercialización”.



Actualmente la industria nacional farmacéutica se encuentra en constante crecimiento, podemos ver que se están abriendo nuevos laboratorios farmacéuticos nacionales y están llegando inversiones extranjeras en este rubro, y el problema se presenta cuando el empresario toma la decisión de crecer, a través de nuevas adquisiciones de equipos o sistemas, ampliaciones de líneas de producción, nuevas plantas de producción, para lo cual se carece del conocimiento metodológico del cómo se debe realizar una correcta instalación de los equipamientos a implementar, cuáles son los pasos a seguir para reducir los tiempos de la puesta en marcha del proyecto, optimizando de esta manera los costos de la inversión.

El presente trabajo, analiza las recomendaciones de las BUENAS PRACTICAS DE MANUFACTURA FARMACEUTICA y LAS BUENAS PRACTICAS DE INGENIERIA, y da una guía aplicación de cómo se debe realizar las INSTALACIONES DE LOS EQUIPOS DE PRODUCCION EN UNA INDUSTRIA FARMACEUTICA.

## **1.2 Justificación**

Las Buenas Prácticas de Manufactura o comúnmente denominadas BPM, es un conjunto de instrucciones operativas o procedimientos operacionales que tienen que ver con la prevención y control de la ocurrencia de peligros de contaminación.

Está relacionada con el desarrollo y cumplimiento de nuevos hábitos de Higiene y de Manipulación, tanto por el personal involucrado en los procesos, como en las instalaciones donde se efectúa el proceso, en los equipos que se utilizan para hacer un producto, y en la selección de los proveedores.

Contar con el sistema BPM, no implica únicamente la obtención de un certificado de registro de calidad, sino que a su vez, forma parte de una filosofía de trabajo que aspire a que la calidad sea un elemento presente en todas sus actividades, en todos sus ámbitos y sea un modo de trabajo y una herramienta indispensable para mantenerse competitiva.

El presente estudio es conveniente porque servirá de guía para aquellas organizaciones, e industrias del sector farmacéutico, que quieran crecer en sus volúmenes de producción, o ampliar su planta de producción, comprando nuevos equipos y que estos a su vez sean instalados correctamente con las exigencias de las BUENAS PRACTICAS DE MANUFACTURA FARMACEÚTICA.

## **1.3 Objetivos**

### **1.3.1 Objetivo general**

Presentar la metodología, para contar con la herramienta adecuada, para dar respuestas del mercado y que la Alta Dirección pueda tomar la decisión en compra de nuevos equipos incrementando su volumen de producción bajo el enfoque de las BPM.

### **1.3.2 Objetivos específicos**

Tener los equipos correctamente instalados con BPM, facilitara las calificaciones de los equipos y las validaciones de los procesos productivos y por consiguiente el aseguramiento de la calidad de los productos farmacéuticos.

## **1.4 Marco teórico**

### **1.4.1 Antecedentes**

El direccionamiento acerca de los nuevos enfoques que apoyan a las BPM se observa claramente en algunos de los documentos que se han publicado sobre la materia a partir de 1992 y que provienen de organizaciones como la Conferencia Internacional de Armonización (ICH, por sus siglas en inglés), la Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés), la OMS y la Sociedad Internacional de Ingeniería Farmacéutica (ISPE, por sus siglas en inglés), entre otras.

Los conceptos de Buenas Prácticas de Ingeniería (BPI) o Good Engineering Practice (GEP) y commissioning (expresión para la que no se dispone de un término adecuado al castellano) fueron presentados por la ISPE a mediados del decenio del noventa pasado, como resultado de su trabajo conjunto con la FDA y representantes de la industria farmacéutica tanto de los Estados Unidos como de Europa (2-4). A la fecha, las BPI se encuentran en revisión con el objeto de incorporar comentarios, mejorar los apéndices y comparar el documento actual con documentos internacionales existentes. Aunque no son exigencia de las BPM, su adopción dentro de los proyectos de diseño, construcción y puesta en marcha de equipos, instalaciones y sistemas que intervienen en la labor de producción en la industria farmacéutica, se considera fundamental en el cumplimiento de la calificación y la validación, dos de los requerimientos clave de las BPM.

## **1.4.2 Bases teóricas**

La teoría organizacional moderna define al análisis de sistemas como la manera más adecuada de estudiar las organizaciones, utilizando como herramientas para dicho estudio a una base analítica conceptual caracterizado por la confianza en la observación de los hechos y la naturaleza de síntesis e integración.

Las BPM son Normas determinadas que garantizan la calidad e inocuidad de los productos farmacéuticos; las cuales, cubren todos los aspectos de las operaciones farmacéuticas desde los proveedores hasta la producción y distribución.

Está relacionada con el desarrollo y cumplimiento de nuevos hábitos de Higiene y de Manipulación, tanto por el personal involucrado en los procesos, como en las instalaciones donde se efectúa el proceso, en los equipos que se utilizan para hacer un producto, y en la selección de los proveedores.

Buenas prácticas de manufactura: El eslabón inicial en la cadena de la calidad. Una empresa que aspire a competir en los mercados de hoy, deberá tener como objetivo primordial la búsqueda y aplicación de un sistema de aseguramiento de la calidad de sus productos.

## 1.5 Hipótesis

El presente trabajo, se basa en la aplicación de manera lógica y consecuente, de todos los sistemas comúnmente formalizados que enfocan separadamente los hábitos de Higiene y de Manipulación de medicamentos, y la correcta instalación de los equipos para mejorar sus procesos productivos en una industria farmacéutica.

Es posible la alineación de todas las componentes uno al lado del otro; así como su unión, para formar un todo armónico.

## 1.6 Diseño metodológico

La metodología cubre las siguientes actividades:

- **Antecedentes**

Se tomo como base de análisis a la empresa farmacéutica LABORATORIOS MEDIFARMA SA.

- **Recopilación de datos e información**

Los datos e información se obtuvo de la DIGEMID Dirección General de Medicamentos y Drogas, OMS Organización Mundial de Salud, cursos de BPM Buenas Prácticas de Manufactura ,BPI Buenas Prácticas de Ingeniería, y cursos nacionales e internacionales organizado por LATFAR Latfar Internacional Consulting.

- **Diagnóstico.**

Se pudo verificar que la empresa MEDIFARMA SA tiene debilidades en cuanto a las implementaciones de equipos y sistemas, y que se requiere de manera prioritaria su mejoramiento y optimización de la ejecución de los proyectos.

- **Evaluación de Resultados.**

Tener una guía con una metodología completa para instalar equipos correctamente nos pone en ventaja ante la competencia, en ese sentido los resultados obtenidos son satisfactorios y de total beneficio para la empresa farmacéutica MEDIFARMA SA.

## **Capítulo II**

### **Planificación Estratégica**

#### **2.1 La empresa**

Dada la amplia experiencia con que cuenta en la industria farmacéutica MEDIFARMA SA. Se ha tomado como base referencial su organización y sistema de gestión, y poder servir de cómo fuente de apoyo a las nuevas industrias que estén interesados en la implementación el sistema de gestión de calidad BUENAS PRACTICAS DE MANUFACTURA FARMACEUTICAS, y lograr alcanzar altos estándares de calidad en la elaboración de sus productos farmacéuticos.

Asimismo debemos considerar que la competencia en la industria farmacéutica solo se puede lograr teniendo un sistema de gestión de calidad implementado, lo constituye la base primordial para incursionar en esta industria, el no contar con las BPM nos pone en desventaja competitiva.

##### **2.1.1 Descripción**

MEDIFARMA S.A. es una empresa farmacéutica de capitales 100% peruanos con casi medio siglo de experiencia en la elaboración, comercialización y servicio de manufactura de productos farmacéuticos para el mercado nacional y extranjero. Décadas de experiencia, pero con tecnología de futuro.

Cuenta con dos plantas independientes, de moderna infraestructura y maquinaria de última generación tecnológica, que permite garantizar la elaboración de productos con

la más alta calidad manteniendo estándares internacionales que cumplen estrictamente con normas de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) establecidas por la DIGEMID-Perú (Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas) y otras instituciones gubernamentales del ámbito de salud de Argentina, Colombia y EE.UU.

El éxito de sus productos y servicios ha permitido desarrollar un sólido crecimiento en la participación del mercado farmacéutico nacional, tanto institucional como privado. Dicho éxito, los lleva a cumplir con un vital compromiso social: contribuir con el desarrollo y bienestar del Perú y de los peruanos a través de la generación de más puestos de trabajo, así como, en la participación del crecimiento del país.

MEDIFARMA S.A. se ubica entre los 5 primeros laboratorios farmacéuticos del Perú y ocupa el primer lugar en ventas, como laboratorio de capital nacional. Cuenta con productos propios que son líderes en diversas clases terapéuticas y con la autorización de más de 100 marcas que se comercializan tanto en farmacias, boticas e instituciones del Estado, atendiendo diferentes especialidades farmacéuticas.

En el año 2007 Medifarma a través de las siguientes iniciativas, incursiona en mercados internacionales:

Gaseovet ingresa a los Estados Unidos, luego de haber obtenido la aprobación de la FDA.

The Mentholatum Company designa a Medifarma como fabricante de su línea de ungüentos para Latinoamérica, atendiendo en una primera etapa los siguientes países: Chile, Panamá, Guatemala y Nicaragua.

Adquiere el 50% de Corporación Magma Ecuador, el lanzamiento de una línea de

productos farmacéuticos de marca en ese país.

### **2.1.2 Organización**

Para MEDIFARMA S.A. En todos los campos se incentiva como estandarte la creatividad y la pasión por la calidad. Nuestra misión organizacional exige desarrollar personas, y nuestra visión, se sustenta en el respeto a la persona, en el bienestar y la buena salud de todos los peruanos.

El equipo está conformado por un grupo de profesionales multidisciplinarios y por personal altamente calificado y entrenado para el desempeño de sus funciones. Se cuenta con más de 800 trabajadores distribuidos en las dos plantas y oficinas administrativas incluyendo personal médico, farmacéutico, logístico, de mantenimiento, comercial y de control de calidad.

## Estructura Organizativa de Medifarma SA

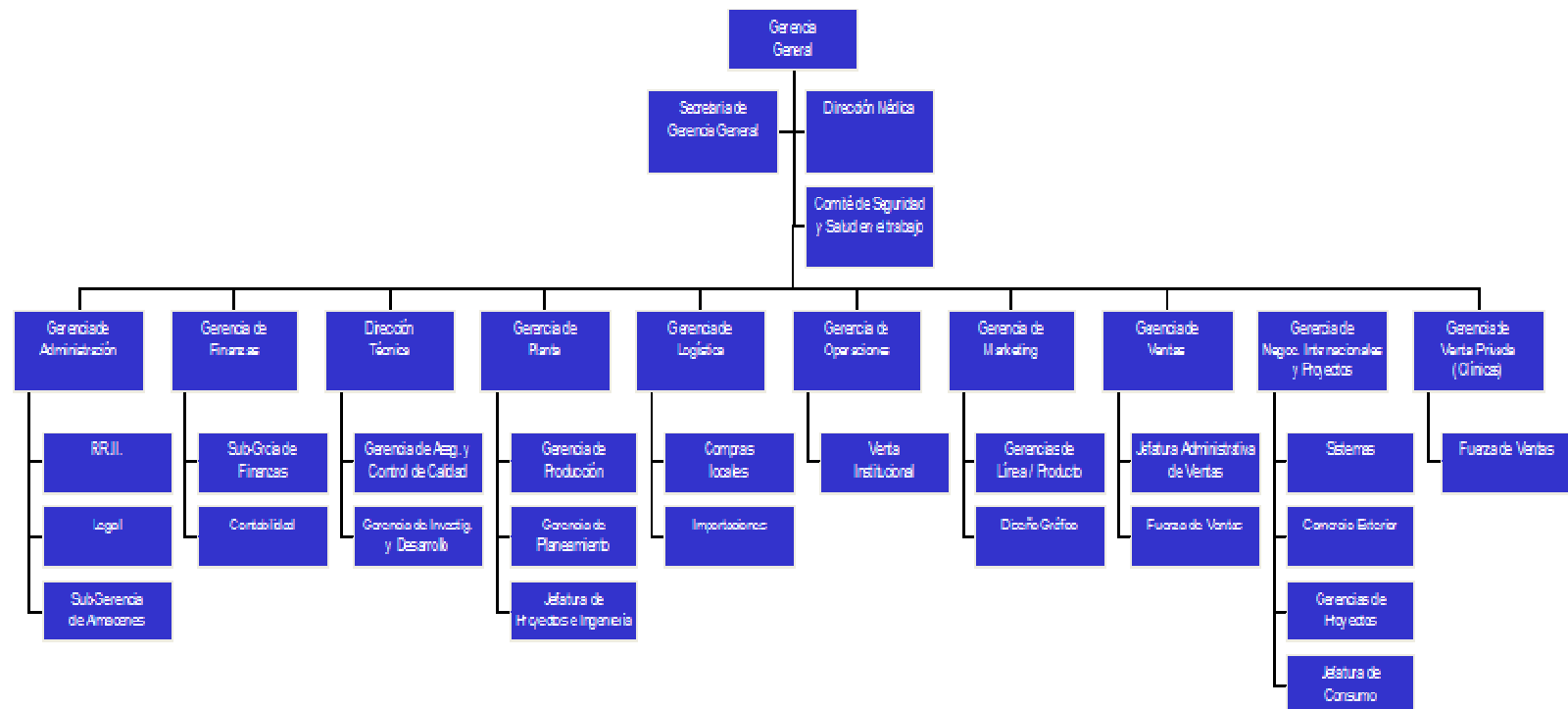


Figura 2.1, Fuente Medifarma, estructura organizativa



## Mapa de Procesos Medifarma SA

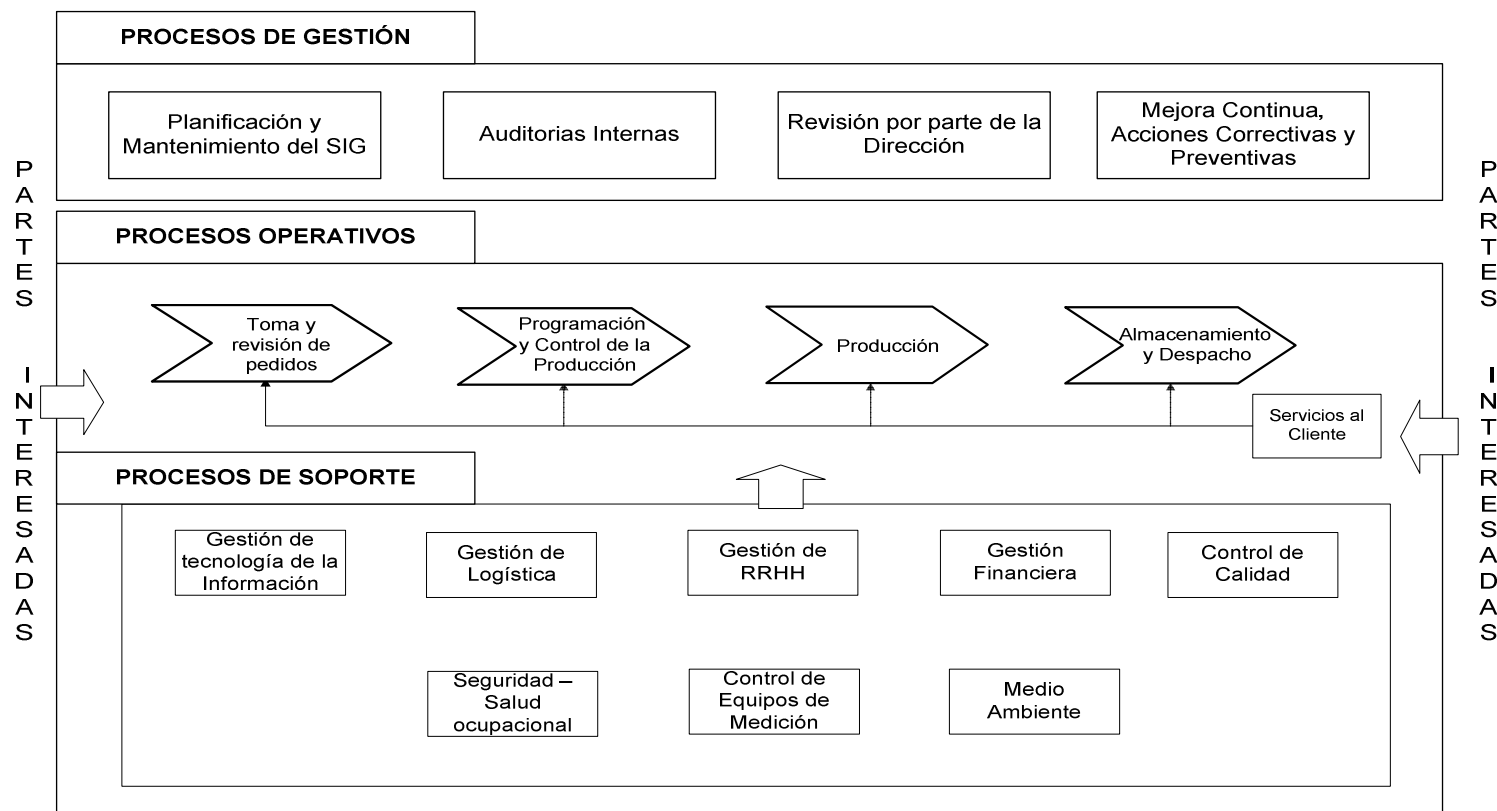


Figura 2.2, Mapa de procesos Medifarma SA

### **2.1.3 Capacidad de Planta**

Actualmente cuenta con dos plantas independientes, de moderna infraestructura y maquinarias de última generación.

- **Planta 1 - Ate**

La planta de Ate fue adquirida mediante la compra de LABORATORIOS TRIFARMA SA, tiene un área construida de 18000 m<sup>2</sup> con 2 áreas independientes, y con la siguiente distribución:

Para productos no Betalactámicos de 17 000 m<sup>2</sup>.

Para productos Betalactámicos - Penicilínicos de 1 000 m<sup>2</sup>.

- **Planta 2 - Lima**

La planta de Lima tiene un área de 20,000 m<sup>2</sup>, con un área construida de 13 500 m<sup>2</sup> y alberga dos sub-plantas independientes:

Para productos no Oncológicos de 12 700 m<sup>2</sup>.

Para productos Oncológicos de 800 m<sup>2</sup>.

Cada área de fabricación cuenta con personal, servicios y suministros independientes, con la finalidad de evitar cualquier clase de contaminación cruzada en cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) establecidas por la DIGEMID (Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas).

- OXIQUM S.A.
- AGENCIA DE TRANSPORTES CHUNG S R LTDA
- SUCDEN PERU S.A.
- CORPORACION DE INDUSTRIAS PLASTICAS S A
- GAS NATURAL DE LIMA Y CALLAO S.A.
- M & M PRODUCTOS MEDICOS Y FARMACEUTICOS
- LABFARMA PERU S.A.C.
- THE UNITED LABORATORIES (INNER MONGOLIA)
- OXIQUM PERU S.A.C.
- FERMIC, S.A DE C.V.

#### **2.2.4 Principales Competidores**

- FARMINDUSTRIA S.A
- LABORATORIOS AC FARMA S.A.
- TEVA PERU S.A.
- HERSIL S.A.
- B. BRAUN MEDICAL PERU S.A.
- INSTITUTO QUIMIOTERAPICO S.A.
- LABORATORIOS D.A.CARRION S.A.C.
- LABORATORIO TEXTILES LOS ROSALES S.A.C.
- CIFARMA S.A.
- LABORATORIOS INDUQUIMICA S.A.
- LABORATORIOS UNIDOS S.A.
- LABORATORIOS ELIFARMA S.A.
- LABORATORIOS BIOMONT S.A.

- LABORATORIOS PORTUGAL S.R.L.
- LABORATORIOS FARMACEUTICOS MARKOS S.R.L.

## **2.3 Desarrollo de la Misión, Visión y Valores**

### **2.3.1 Misión**

Ser expertos en construir marcas y desarrollar personas, líderes en la industria farmacéutica, basados en principios éticos.

### **2.3.2 Visión**

MEDIFARMA S.A. será reconocida como la empresa de referencia de la industria Farmacéutica Peruana; que satisface los requerimientos terapéuticos de los sectores más amplios de la población, a precios justos.

Una empresa que viva los principios de respeto a las personas y donde sus trabajadores y accionistas se sientan justamente retribuidos, comprometidos entre ellos, con la empresa, el país y el medio ambiente.

### **2.3.3 Valores**

La empresa se caracteriza por poseer sólidos valores corporativos en todas las actividades que realiza. El objetivo que define a la entidad es de contribuir con la sociedad y dar usar la ciencia y la innovación para la mejorar la calidad de vida de las personas.

Los Principales Valores son:

- Tener una base científica

- Competir intensamente y ganar
- Ser éticos
- Promover la confianza y el respeto hacia los demás
- Garantizar la calidad
- Trabajar en equipo
- Fomentar la colaboración, comunicación y responsabilidad

## **2.4 Análisis FODA**

### **2.4.1 Fortalezas:**

- Diversidad de productos en cartera
- Rendimientos superiores al promedio anual.
- Mejoramiento Continuo de la calidad
- Excelencia en la atención al cliente
- Capacitación constante al personal
- Profesionales capacitados

### **2.4.2 Oportunidades:**

- Estar entre los 5 primeras de las empresas farmacéuticas en el mercado.
- Búsqueda de nuevos mercados.
- Diversificación de exportaciones de productos farmacéuticos.
- Innovación.
- Flexibilidad al cambio
- Mayor inversión en sector salud por parte del Estado
- Crecimiento del sector retail

- Aumento de los ingresos de las familias
- Nuevas medidas para el control de las importaciones de productos farmacéuticos.

### **2.4.3 Debilidades:**

- Elevados costos de transporte tierra y mar.
- Fluctuación en los precios de jornal y mano de obra.
- Accidentes laborales dentro o fuera de la empresa.
- Robos
- Capacidad de planta ociosa.
- Mayor inversión en investigación y desarrollo de medicamentos especializados.

### **2.4.4 Amenazas:**

- El Tamaño de las compañías puede demandar un variado programa de marketing, social, cultural, económico, políticos y restricciones gubernamentales.
- Contracción de los precios internacionales.
- Cierre de los TLC.
- Elevación de los fletes.
- Limitación de acceso al mercado internacional por motivos de seguridad relacionados al bioterrorismo.
- Incremento de la demanda de productos sustitutos por parte de los beneficios de los productos farmacéuticos.

- Informalidad de la venta de medicamentos.
- El mayor plazo de vencimiento en las patentes de las patentes de EEUU según el acuerdo de Asociación transpacífico (TPP).
- El incremento del precio de venta de los medicamentos en el canal retail

## 2.5 Análisis Nacional

La industria farmacéutica local tiene origen en 1949 con la fundación del laboratorio Maldonado por parte del Dr. Ángel Maldonado (considerado como el fundador de la industria farmacéutica nacional). Desde mediados del siglo XX empezaron a establecerse en el país plantas productivas tanto de capitales nacionales como extranjeros. Sin embargo, en la década de los 90 se cerraron un número importante de plantas, debido al proceso de concentración de plantas productivas en otros países de la región. La tendencia empezó a cambiar en la década del 2000 con el ingreso de nuevos laboratorios, debido al rápido crecimiento de la demanda de medicamentos ante el dinamismo de la actividad económica.

En el 2009 se promulgó la Ley N° 29459, “Ley de los Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios”, con el propósito de realizar un control adecuado de los medicamentos que se comercializan en el país. Con la promulgación de la ley la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) tiene la potestad de exigir la documentación que garantice la calidad del producto, el cual será sometido a evaluación para otorgar la certificación y registro de productos.

Población con algún problema de salud, según lugar o establecimiento de consulta.

Tercer Trimestre 2010-2011 (Porcentaje)

De la Población con algún problema de salud que busca atención en

Establecimientos de Salud se observa que a donde más acuden son a las Boticas o Farmacias tanto en el 2010 como en el 2011, ello ha conllevado a una mayor crecimiento de este tipo de establecimientos.

## **2.6 Análisis Internacional**

Según el Institute for Healthcare Informatics (IMS) prevé que en el período 2012–2016 el mercado mundial de productos farmacéuticos se incrementará en US\$ 30 mil millones en el 2012 y en US\$ 70 mil millones en el 2016, impulsado por el crecimiento del volumen vendido de productos farmacéuticos en los países emergentes y al mayor gasto en los países desarrollados.

En el caso de los países emergentes el incremento en el gasto de medicamentos aumentará en US\$ 24 mil millones en el 2012 y de US\$ 35 mil millones en el 2016, como resultado del aumento de los ingresos y de la expansión macroeconómica, junto al mayor acceso a los medicamentos a través del mejoramiento de las políticas y programas de los gobiernos. En tanto, en los mercados desarrollados se espera un lento crecimiento debido al vencimiento de las patentes, a la baja demanda de productos genéricos y a la lenta recuperación de sus economías.

## **2.7 Análisis del Mercado**

Una de las características que presenta el mercado de productos farmacéuticos es que se encuentra atomizado. En el año 2013 se ha identificado que compiten alrededor de 199 laboratorios nacionales y 106 laboratorios extranjeros. Entre las empresas más representativas destacan: Mead Johnson Nutrition, Medifarma, Abbott, Farmaindustria, Bayer, GlaxoSmithKline, Pfizer, Roemmers, Bago y Merck.

La industria nacional de productos farmacéuticos se dedica principalmente a la



producción de medicamentos genéricos y a la elaboración de algunos productos encargados por laboratorios internacionales, compitiendo sólo por el 55% de los medicamentos ofertados, debido a que el 45% restante está protegido por patentes, los cuales son importados por diversos establecimientos de salud. El Estado Peruano ha suscrito normas que permiten el respeto a las patentes farmacéuticas como integrante de la Comunidad Andina. Según información del Ministerio de la Producción (Produce), en marzo del 2012 el número de tiendas de las cadenas de boticas y farmacias alcanzó 1.554 locales, entre las principales destacan Inkafarma (443 locales), Boticas Arcángel (298 locales), Fasa (186 locales), Boticas y Salud (174 locales) y BTL (161 locales).

# **Capítulo III**

## **Sistemas de Gestión de calidad**

El esfuerzo por producir material suficientemente confiable, constituye una fuerte presión para la calidad. Entre los primeros pasos que se dieron fue hacia la labor de inspección; y a fines de los años cuarenta evolucionó hacia el uso de estadísticas.

Para predecir índices de fallas. Fue en este paso de la inspección de algo elaborado a la producción de la falta de cumplimiento y a la planificación de variables que el control de calidad se convirtió en las disciplinas de Aseguramiento de la Calidad e Ingeniería para la Confiabilidad.

La industria farmacéutica ha pasado de ser un sector artesanal a una actividad empresarial industrializada, lo que ha implicado un cambio en la filosofía de la producción. Sin embargo, actualmente todavía existen algunas carencias que podrían solventarse en buena medida con la implantación de estándares de calidad.

La ausencia de estándares de calidad provoca exceso de mermas, pérdidas de tiempo y de competitividad, dificultando la rentabilidad de la empresa.

Dicho en otro modo, la búsqueda de la calidad, implica aspirar a una excelencia empresarial.

En ese sentido, la certificación en Calidad para los laboratorios farmacéuticos, es un distintivo que avala a las empresas que integran los controles necesarios para asegurar la calidad en la gestión de sus procesos productivos, posibilitando la mejora continua.

### **3.1 Definiciones**

En la actualidad, alcanzar el éxito en los negocios no solo depende de una buena dirección, sino que las empresas se adapten cambios, que ayuden a hacer de ese

negocio una competencia local e internacional, definiendo “reglas” que hagan los procesos estandarizados.

Es por este motivo, que organizaciones internacionales, como la Organización Internacional para la Estandarización (ISO), crea normas, las cuales buscan estandarizar procesos y exigir a las empresas cumplir con determinadas características, en el producto o servicio, o en los procesos relacionados con los mismos, para poder alcanzar el reconocimiento de “empresas de excelencia”, es decir que operan bajo normas reconocidas nacional e internacionalmente y de esa manera pueden competir a nivel mundial.

La norma ISO 9001, es una norma diseñada para especificar los requisitos de un sistema administrativo de calidad, en el cual una organización:

- Se propone, mejorar la satisfacción del cliente.
- Demostrar su habilidad para proporcionar productos y servicios que constantemente satisfagan los requisitos del cliente y las regulaciones pertinentes.

Los beneficios que se obtienen son:

- Mayor percepción de la imagen, cultura y cumplimiento de la organización, por parte del cliente.
- Aumento de la productividad y eficiencia, resultando reducción de costos.
- Mejoría de la comunicación y la satisfacción en el trabajo.
- Ventajas competitivas, aumento de mercado y oportunidades de ventas.

## **3.2 Sistema de Gestión de Calidad**

### **3.2.1 Documentación**

La Norma ISO 9001 (figura 2.1), no impone ninguna restricción sobre la forma en que pueden estructurarse los sistemas; lo que exige entre la documentación del SGC: declaraciones documentadas, un manual de calidad, procedimientos documentados y los registros requeridos; y los documentos, incluidos los registros. En la cláusula 4.2, se señala que se debe elaborar un manual de calidad que tome en consideración los

requisitos de esta norma, la cual debe incluir o hacer referencia a los procedimientos del sistema de calidad y delinear la estructura de la documentación que se utilice en el sistema de calidad.

Un manual de la calidad, está la estructurado de cuatro niveles. Los cuatro niveles están formados por:

1. El Manual de políticas de calidad
2. El Manual de procedimientos de calidad
3. Instrucciones de Trabajo
4. Registros



### **3.2.2 Procesos de gestión**

Los procesos del Sistema de Gestión de Calidad y sus respectivos objetivos son los siguientes:

#### **1. Proceso de Gestión Estratégica**

Proveer la dirección y recursos necesarios a los demás procesos, para permitir que sean gestionados de acuerdo con la política y los objetivos de calidad.

#### **2. Proceso de Producción**

Asegurar que se dispongan los recursos necesarios para atender en cualquier momento a los clientes que soliciten nuestros servicios.

#### **3. Proceso de atención al cliente**

Asegurar que los servicios a los clientes sean atendidos satisfaciendo sus requisitos y solucionando sus consultas y reclamos.

#### **4. Proceso de Determinación de los Requisitos del Cliente**

Determinar los requisitos del cliente, para ello se vale de la información brindada por el Área de Operaciones quien recoge directamente los requerimientos de los clientes y del área de calidad quien captará la percepción del cliente.

#### **5. Proceso de Medición de la Satisfacción del Cliente**

Mide el nivel de satisfacción de los clientes a través del seguimiento de la información relativa a la percepción del cliente.

#### **6. Proceso de Compras**

Proveer oportunamente de insumos, con calidad adecuada y en cantidad suficiente, para la ejecución de los servicios.

#### **7. Proceso de Mantenimiento y Mejora del Sistema de Gestión de Calidad**

Evaluar el cumplimiento de los requisitos y objetivos del SGC y proveer la información obtenida para su uso en la gestión de calidad.

#### **8. Proceso de Mantenimiento**

Asegurar la disponibilidad de los equipos necesarios asegurando el cumplimiento de los servicios.

#### **9. Proceso de Gestión de Recursos Humanos**

Asegurar que todo proceso sea realizado por el personal competente.

### **3.2.3 Metodología**

La metodología del estudio empieza por identificar las principales características que intervienen en la empresa. Estas características se las ha dividido en tres categorías que son:

#### **1. Características Organizacionales**

Es la identificación de los procesos, la estructura organizacional, el establecimiento de la política de calidad y objetivos corporativos.

#### **2. Características Dinámicas**

Se identifican los procesos que están relacionados directamente con el proceso productivo de la empresa, y la forma de hacer mejoramiento.

#### **3. Características Fijas**

Se analizan los procesos que están indirectamente relacionados con el proceso productivo de la empresa y por lo general no cambian en el transcurso del mismo.

Una vez identificadas las características que intervienen en la empresa, se puede comenzar a implementar el Sistema de Gestión de la Calidad. Inicialmente se elaboraran los procedimientos generales, que exige la norma ISO 9001:2008, como son, el manejo de procesos, control de documentos, control de registros, manejo de acciones correctivas y preventivas, auditorias y mejoramiento continuo.

### **3.2.4 Ventajas y desventajas de Implementar ISO**

#### **3.2.4.1 Ventajas**

Es posible obtener beneficios tanto de la implementación del sistema ISO, como de la certificación a la Norma ISO 9001:2008.

Estos beneficios pueden clasificarse en los siguientes:

## **1.- Beneficios relacionados con la comercialización y los clientes**

- Ayuda en el desarrollo de productos, permitiendo el acceso a mercados.
- Establece un compromiso con la calidad y la asociación
- Permite la credibilidad promocional.

## **2.- Beneficios internos**

- Facilita la planeación de la empresa y de la calidad.
- Ayuda a establecer los fundamentos para la operación e introduce la calidad en los procesos y las operaciones.
- Facilita el control operativo interno y ayuda a que los empleados entiendan y mejoren las operaciones.
- Controla procesos y sistemas y establece controles operativos.
- Hace que las operaciones internas aumenten su eficacia y eficiencia.
- Garantiza que el desarrollo de productos; y el control de los cambios en el diseño.
- Crea conciencia de la necesidad de capacitación y estimula la solución de los problemas operativos.

## **3.- Beneficios para la asociación entre clientes y proveedores**

- Crea las bases para un lenguaje común de la calidad.
- Asegura un nivel mínimo de calidad
- Facilita el desarrollo de operaciones realizables
- Reduce la base de proveedores y ayuda a seleccionarlos
- Facilita la entrega justo a tiempo
- Ayuda en el monitoreo de los proveedores

### **3.2.4.2 Desventajas**

El problema de establecer sistemas de calidad que se puedan certificar con ISO 9001, se halla en que la norma, se enfoca en primer lugar a que exista un sistema de calidad de procedimientos y registros, más que centrarse a que el sistema formal, sea



verdaderamente efectivo y logre los resultados esperados. Esto puede ocasionar que la operación misma se entorpezca.

### **No garantiza la Calidad del Producto**

Situándonos ahora desde la perspectiva del cliente o consumidor, si exigimos que un proveedor tenga un certificado ISO 9001, no vamos necesariamente a garantizar que los productos o servicios que nos brinde satisfagan nuestros requerimientos de calidad. Esta garantía de calidad, depende de muchos factores como:

- Que nosotros como clientes realmente especifiquemos apropiadamente todas nuestras necesidades y requerimientos en materia de calidad.
- Que el proveedor certificado, haya desarrollado su sistema convencido que este sistema de aseguramiento será el medio que él utilice para mejorar su calidad y que la dirección del proveedor esté permanentemente involucrado en el análisis de los resultados de dicho sistema. Proceso denominado homologación de proveedores.
- Que no haya desarrollado su sistema de calidad únicamente para cumplir con el requerimiento de algún cliente para poderle vender.
- Que en el sistema de calidad realmente haya decidido incluir todos los factores y procesos que influyan en la calidad de los productos o servicios que nos atañen (pudo haberse dejado fuera toda la parte de diseño, o algunos otros procesos, diciendo que no eran críticos para la calidad).
- En conclusión, el certificado ISO 9001, no se puede mostrar como certificado de calidad de algún producto. Existen otras normas para certificar la calidad de los productos, éstas son desarrolladas por ISO/CASCO11 y dependiendo del producto son las normas que le aplican. Estas normas certifican desde la calidad del diseño hasta la calidad de los materiales utilizados en ellos.

## **3.3 Otros Sistemas de calidad**

La gestión de calidad de una empresa está basada en primer lugar, en las Buenas Prácticas de Manufactura, que asimismo son el punto de partida para la implementación de otros sistemas de aseguramiento de calidad, como el sistema de Análisis de Riesgos

y Control de Puntos Críticos (HACCP o ARCP en castellano) junto con las Normas de la Serie ISO 9000, como modelos para el aseguramiento de la calidad.

Estos procesos, interrelacionados entre sí, son los que aseguran tener bajo control la totalidad del proceso productivo: ingreso de las materias primas, documentación, proceso de elaboración, almacenamiento, transporte y distribución.

El Sistema HACCP está basado en el análisis de los riesgos potenciales de la cadena de un proceso industrial, localizarlos en el espacio y en el tiempo a lo largo de este proceso, determinar los puntos de mayor riesgo o "puntos críticos" como decisivos para garantizar la seguridad del producto y la aplicación de procedimientos eficaces de control y seguimiento de los mismos. En cuanto a los alimentos, constituye un control eficaz sobre su producción, elaboración, fraccionamiento y distribución, así como una seguridad sobre su calidad higiénico-sanitaria y su salubridad.

### **3.4 Sistema de calidad BPM Farmacéuticas**

Las Buenas Prácticas de Manufactura o comúnmente denominadas BPM, es un conjunto de instrucciones operativas o procedimientos operacionales que tienen que ver con la prevención y control de la ocurrencia de peligros de contaminación.

Está relacionada con el desarrollo y cumplimiento de nuevos hábitos de Higiene y de Manipulación, tanto por el personal involucrado en los procesos, como en las instalaciones donde se efectúa el proceso, en los equipos que se utilizan para hacer un producto, y en la selección de los proveedores.

Buenas prácticas de manufactura: El eslabón inicial en la cadena de la calidad. Una empresa que aspire a competir en los mercados de hoy, deberá tener como objetivo primordial la búsqueda y aplicación de un sistema de aseguramiento de la calidad de sus productos.

Contar con el sistema BPM, no implica únicamente la obtención de un certificado de registro de calidad, sino que a su vez, forma parte de una filosofía de

trabajo que aspire a que la calidad sea un elemento presente en todas sus actividades, en todos sus ámbitos y sea un modo de trabajo y una herramienta indispensable para mantenerse competitiva.

### 3.4.1 Normativas de las BPM Farmacéuticas

#### 3.4.1.1 Normas nacionales

La Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID) es un órgano de línea del Ministerio de Salud, creado con el Decreto Legislativo N° 584 del 18 de Abril del año 1990.

La DIGEMID es una institución técnico normativa que tiene como objetivo fundamental, lograr que la población tenga acceso a medicamentos seguros, eficaces y de calidad y que estos sean usados racionalmente, por lo cual ha establecido como política:

- Desarrollar sus actividades buscando brindar un mejor servicio a los clientes.
- Aplicar la mejora continua en cada uno de sus procesos.
- Establecer y mantener un Sistema de Gestión de la Calidad basado en el cumplimiento de la norma ISO 9001:2001 y la legislación vigente.
- Proporcionar a los trabajadores capacitación y recursos necesarios para lograr los objetivos trazados.

Normas aprobadas por DIGEMID:

<b>Decreto Supremo N° 016-2013-SA</b>	<b>Modifican artículos del Reglamento para el Registro, Control y Vigilancia Sanitaria de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios</b>	Publicado: 24 de Diciembre de 2013
<b>Resolución Ministerial N° 737-2010/MINSA</b>	<b>Aprueban la Directiva Administrativa N°-165 - MINSA/DIGEMID V.O1 Directiva Administrativa para la Certificación de Buenas Prácticas de Manufactura en Laboratorios Nacionales y Extranjeros.</b>	Publicado: 22 de Setiembre del 2010
<b>Resolución Ministerial N° 013-2009-MINSA</b>	<b>Aprueban el "Manual de Buenas Prácticas de Dispensación".</b>	Publicado: 17 de Enero de 2009

<b>Resolución Directoral N° 1462-2005-DIGEMID-DG/MINSA</b>	<b>Aprueban Directiva para la Certificación del Cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura</b>	Aprobado: 12 de Diciembre del 2005 Publicado: 19 de Diciembre del 2005
<b>Resolución Ministerial N° 097-2000-SA/DM</b>	<b>Aprueba la Guía de Inspección para Establecimientos que Almacenan, Comercializan y Distribuyen Productos Farmacéuticos y Afines</b>	Aprobado: 21 de Marzo del 2000 Publicado: 26 de Marzo del 2000
<b>Resolución Ministerial N° 585-99-SA/DM</b>	<b>Aprueba Manual de Buenas Prácticas de Almacenamiento de Productos Farmacéuticos y Afines</b>	Aprobado: 27 de Noviembre de 1999 Publicado: 04 de Diciembre de 1999
<b>Resolución Ministerial N° 055-99-SA/DM</b>	<b>Aprueba el Manual de Buenas Prácticas de Manufactura de Productos Farmacéuticos</b>	Aprobado: 08 de Febrero de 1999 Publicado: 11 de Febrero de 1999
<b>Resolución Ministerial N° 539-99-SA/DM</b>	<b>Aprueba Guía de Inspección para Establecimientos de Producción Farmacéutica</b>	Aprobado: 30 de Octubre de 1999 Publicado: 06 de Noviembre de 1999

### 3.4.1.2 Normas supranacionales

Normas aprobadas por DIGEMID:

<b>Decisión 437</b>	<b>Reglamento de Aplicación de la Decisión 418 de la Comisión de la Comunidad Andina</b>	Aprobada: 11 de Junio de 1998 Publicada: 17 de Junio de 1998
<b>Decisión 418</b>	<b>De la Comisión de la Comunidad Andina Expedición de Registro o Inscripción Sanitaria</b>	Aprobada: 30 de Julio de 1997
	<b>Criterios éticos para la promoción de medicamentos de la organización mundial de la salud (OMS)</b>	Aprobada: 1988

### **3.4.1.3 Regulaciones Regionales**

En los últimos 50 años el campo de medicamentos ha experimentado grandes cambios que van desde la incorporación de productos para la prevención, tratamiento y curación de enfermedades hasta la exclusión de otros por sus efectos adversos o mala utilización. En esta etapa ha habido un fortalecimiento del papel del estado en la vigilancia y control de medicamentos en la que la adopción de normativas y guías internacionales para el registro, vigilancia y control a fin de asegurar la eficacia, seguridad y calidad de los medicamentos.

Las Buenas Prácticas de Manufactura es un sistema para asegurar que los productos son producidos consistentemente y controlados conforme a estándares de calidad a fin de eliminar los riesgos involucrados en la producción de medicamentos, este principio ha sido promovido por la Organización Mundial de la Salud y mediante el comité de expertos en especificaciones de preparaciones farmacéuticas han desarrollado y actualizado la normativa de BPM. Dentro de los últimos trabajos puede mencionarse la guía para inspectores, sistema de requisitos para inspectores de BPM, reportes de inspección de BPM, el certificado modelo de BPM, aplicación de análisis de riesgo y puntos críticos en métodos farmacéuticos.

Desde hace varios años la OMS viene apoyando el desarrollo de la Conferencia Internacional de Autoridades Reguladoras de Medicamentos donde se intercambia información y se debaten temas de medicamentos de interés común con las autoridades reguladoras de todos los países miembros.

En el tema de las Buenas Prácticas de manufactura ha ocupado varias discusiones. En la X Conferencia se solicitó a OMS apoyar a reguladores y fabricantes en la implementación de BPM y proveer capacitación. Además de la adopción de las BPM internacionalmente aceptadas, la OMS promueve el sistema de certificación de calidad de productos farmacéuticos objeto de comercio internacional tipo OMS, estrategia dirigida a garantizar la calidad de productos a través de las acciones de inspección que realizan las autoridades nacionales reguladoras de los países exportadores. Algunos de los países de las Américas participan en el, además de

aplicar normas de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) en la producción local de medicamentos. En México, Brasil, Argentina, Chile y Colombia ha sido importante la adopción de las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) propuestas por la OMS en 1992.

Otra de las acciones de OMS que ha venido a aportar en lo que a Buenas Prácticas de Manufactura se refiere, es el Proyecto de Precalificación de Medicamentos el cual es un instrumento del que se sirven las agencias de Naciones Unidas para aceptar productos farmacéuticos que cumplan con los requerimientos de calidad recomendados por la OMS y que son manufacturados conforme a las BPM. Este proyecto incluye el realizar inspecciones de BPM y evaluación de productos.

Desde el punto de vista regional, los procesos de globalización y libre mercado promovidos por la OMC (Organización Mundial del Comercio) han favorecido la conformación de iniciativas de libre comercio entre países entre ellas tenemos: NAFTA (Estados Unidos, México, Canadá), SICA (Guatemala, El Salvador, Honduras, Nicaragua, Costa Rica, Panamá y República Dominicana), CAN (Comunidad Andina de Naciones: Colombia, Venezuela, Perú, Ecuador y Bolivia) CARICOM (Jamaica, Trinidad y Tobago, Barbados, Aruba), MERCOSUR (Brasil, Argentina, Uruguay y Paraguay) y otros regionales como ALADI (Asociación Latinoamericana de Integración). Las BPM constituyen uno de los temas prioritarios de discusión en los subgrupos técnicos de estas asociaciones donde ha alcanzado diverso grado de avance o de armonización. Por ejemplo CAN, SICA y MERCOSUR han incluido discusiones sobre buenas prácticas de manufactura siendo el progreso variado hasta la fecha. El MERCOSUR posee las bases estructurales más firmes de las zonas y ha logrado los mayores avances, en particular en los reglamentos de BPM. Entre los temas aprobados están las Buenas Prácticas de Fabricación OMS 92, aprobación de guías de inspección y establecimiento de un proceso de formación de inspectores. Hay países que han desarrollado inspecciones conjuntas (Argentina-Brasil y Argentina-Paraguay) a laboratorios farmacéuticos. Otros se han sumado a los países que realizan inspecciones como requisitos de importación o compras por parte del Estado (Chile, Brasil, Colombia).

### 3.4.1.4 Regulaciones Internacionales

- FDA - Food and Drug Administration ([www.fda.gov](http://www.fda.gov))
- EFC - Directivas de la Comunidad Europea MHRA - Medicines And Healthcare Products Regulatory Agency ([www.mhra.gov.uk](http://www.mhra.gov.uk)) EMEA - European Agency for the Evaluation of Medical Products ([www.emea.eu.int](http://www.emea.eu.int))
- VHO - Organización Mundial de la Salud
- ICH - Conferencia Internacional de Armonización
- IKST - institute of Environmental Services and Technology
- ISO — International Standard Organization
- ISO 14644-1:1999 Cleanrooms and associated controlled environments - Part 1: Classification of air cleanliness
- ISO 14644-2:2000 Cleanrooms and associated controlled environments - Part 2: Specifications for testing and monitoring to prove continued compliance with ISO 14644-1
- ISO 14644-4:2001 Cleanrooms and associated controlled environments — Part 4: Design, construction and start-up
- ANSI/TIA/EIA-569-B Commercial Building
- Telecommunications Cabling Standard: General
- Requirements.
- AASHTO American Association Standards of Highway Transportation Organization
- ASHRAE American Society of Heating, Refrigerating and Air Conditioning Engineers ASME BPE -2002 Bioprocessing Equipment (latest version)
- ASME B31.1 Power Piping
- ASME B31.3 Process Piping
- ASME Boiler and Pressure Vessel Code Section VIII
- ASTM A249S7 Weld Decay Test

# Capítulo IV

## Buenas Prácticas de Manufactura en la Industria Farmacéutica

### 4.1 Definiciones y conceptos preliminares

- **Buenas Prácticas de Manufactura** Conjunto de lineamientos y actividades relacionadas entre sí, destinadas a garantizar que los productos elaborados, tengan y mantengan la identidad, pureza, concentración, potencia e inocuidad requerida para su uso.
- **Ciclo de Vida.** Proceso por el que pasa una entidad desde la conceptualización del proyecto hasta su retiro.
- **Condiciones dinámicas (en operación).** Condición donde el cuarto está en operación normal de rutina con el número de personas especificado.
- **Condiciones estáticas (en reposo).** Condición donde el cuarto está arquitectónicamente terminado con los equipos instalados y en operación cumpliendo sin personal operativo presente.
- **Control de Cambios.** Conjunto de actividades documentadas que especifica los pasos para incorporar modificaciones previstas y que pueden impactar la calidad y desempeño del producto
- **Criterio de aceptación.** Intervalo en el cual un equipo, área, sistema, método o proceso tiene un desempeño aceptable con base en los niveles de calidad especificados.
- **Decommissioning (retiro).** Proceso documentado donde se retira de uso un sistema, equipo o instalación, debido a sustitución o actualización/remodelación. Ocurre al final de la vida de un sistema.
- **Especificación.** Descripción de un material, sustancia, producto, proceso, área, equipo o sistema, que incluye los parámetros de calidad, sus límites de aceptación y la referencia de los métodos a utilizar para su determinación.



- **LAS BPI (o GEP en inglés) se definen como:** Métodos y estándares de ingeniería establecidos y aplicados a través del ciclo de vida de un proyecto para entregar soluciones apropiadas y efectivas en costo.
- **Las BPM** Buenas Prácticas de Manufactura, son Normas determinadas que garantizan la calidad e inocuidad de los productos farmacéuticos; las cuales, cubren todos los aspectos de las operaciones farmacéuticas desde los proveedores hasta la producción y distribución.

El objetivo de las Buenas Prácticas de Fabricación (BPM) consiste en reducir el riesgo de contaminación de los productos durante la manipulación, embalaje, almacenamiento y transporte.

## 4.2 Manual de BPM Farmacéutico DIGEMID

En la fabricación de productos farmacéuticos, así como en la de otros productos relacionados con el campo de la salud, es indispensable realizar una inspección completa al proceso de la producción aplicando normas establecidas a fin de garantizar al consumidor que los productos que recibe son de buena calidad.

En ese sentido, la dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) del Ministerio de Salud, ha elaborado el presente Manual de Buenas Prácticas de Manufactura, para su adopción oficial. Este Manual ha sido preparado en base al Informe 32 de Organización Mundial de la Salud, el mismo que recoge la opinión del Comité de Expertos de la OMS en especificaciones para las preparaciones farmacéuticas.

El Manual de BPM consta de 3 títulos:

**El Título Primero**, “De la Administración de la Calidad en la Industria Farmacéutica: Fundamentos y Elementos Esenciales”; esboza los conceptos generales de la Garantía de la Calidad, como también los principales componentes o subsistemas de las BPM, que son responsabilidades conjuntas de la gerencia general y de las gerencias de la producción y del control de calidad, entre los que se incluyen higiene, validación, auto inspección, personal, instalaciones, equipos, materiales, documentación.

**El Título Segundo**, “De las Buenas Prácticas de Producción y el Control de Calidad”, provee asesoramiento respecto de las acciones que deben tomar, separadamente, el personal de producción y el de control de calidad, para la puesta en práctica de los principios generales de Garantía de la Calidad.

**El Título Tercero**, “Normas Complementarias y de Apoyo”, incluye dos normas complementarias, una que trata sobre la fabricación de productos farmacéuticos estériles y donde se resalta los puntos específicos para minimizar los riesgos de contaminación microbiológica, por partículas y por pirógenos de estas preparaciones. La otra norma es de apoyo y se refiere a las buenas prácticas que se deben observar en la fabricación, control y manejo de ingredientes farmacéuticos activos, para que estos posean la calidad y pureza apropiada para ser usados en los productos farmacéuticos, cosméticos y otros relacionados con la salud.

#### **4.2.1 El Título Primero - Garantía de la Calidad**

Es el conjunto de medidas que deben adoptarse con el fin de asegurar que los productos farmacéuticos sean de la calidad requerida para el uso al que están destinados. Por tanto, Garantía de Calidad incorpora las BPM y otros conceptos, incluyendo aquellos que van más allá del alcance de estos lineamientos, tales como el diseño y el desarrollo del producto.

##### **4.2.1.1 Buenas Prácticas de Manufactura de Productos Farmacéuticos (BPM)**

Dentro del concepto de garantía de la calidad, las Buenas Prácticas de Manufactura constituyen el factor que asegura que los productos se fabriquen en forma uniforme y controlada, de acuerdo con las normas de calidad adecuadas al uso que se pretende dar a los productos, y conforme a los requerimientos del Registro Sanitario.

Cuales permiten averiguar la historia completa de un lote, se mantengan de tal forma que sean completos y accesibles.

#### **4.2.1.2 Control de Calidad**

El control de la calidad es parte de las BPM y comprende el muestreo, especificaciones y ensayos como también a los procedimientos de organización, documentación y autorización que aseguren que los ensayos necesarios y pertinentes realmente se efectúen, y que no se permita liberación de los materiales, ni se autorice la venta o suministro de los productos, hasta que su calidad haya sido aprobada como satisfactoria .

Toda empresa fabricante debe contar con un departamento de Control de Calidad. El departamento de control de calidad debe ser independiente de la producción y de otros departamentos, y estar bajo la autoridad de una persona calificada y experimentada.

#### **4.2.1.3 Saneamiento e Higiene**

Cada uno de los aspectos de la fabricación de productos farmacéuticos debe tener un elevado nivel de saneamiento e higiene, el cual debe abarcar al personal, instalaciones, equipos y aparatos, materiales y recipientes para la producción, productos de limpieza y desinfección y todo aquello que puede ser fuente de contaminación del producto.

#### **4.2.1.4 Validación**

Los estudios de validación constituyen una parte esencial de las BPM deben efectuarse conforme a protocolos definidos de antemano. Debe prepararse y archivar un reporte escrito que resuma los resultados y las conclusiones registrados. Deben establecerse procesos y procedimientos sobre la base de un estudio de validación. Se debe prestar especial atención a la validación de los procedimientos de proceso, limpieza y de

los métodos analíticos.

#### **4.2.1.5 Quejas**

Se debe contar con procedimientos escritos que describan las medidas que deben adoptarse, incluyendo la necesidad de que un producto sea retirado, en caso de queja referente a posibles defectos del mismo.

#### **4.2.1.6 Retiro de un Producto**

Se debe establecer por escrito el procedimiento de la operación de retiro, el cual debe ser revisado y actualizado periódicamente. La operación de retiro de un producto debe iniciarse con rapidez y sin pérdida de tiempo, al menos al nivel de hospitales, farmacias y boticas.

#### **4.2.1.7 Auto inspección**

La auto inspección tiene por objeto evaluar el cumplimiento de las BPM por parte del fabricante, en todos los aspectos de la producción y del control de calidad.

#### **4.2.1.8 Puntos de la Auto inspección:**

- Personal;
- Instalaciones, inclusive las destinadas al personal;
- Mantenimiento de edificios y equipos;
- Almacenamiento de materias primas y productos terminados;
- Equipos;
- Producción y controles durante el proceso;
- Control de calidad;
- Documentación;
- Saneamiento e higiene;
- Programas de validación y revalidación;

- Calibración de instrumentos o sistemas de medición;
- Procedimientos de retiro de productos del mercado; II.) Manejo de quejas;
- Control de etiquetas;
- Resultados de las auto inspecciones anteriores y medidas correctivas

#### **4.2.1.9 Frecuencia de la Auto inspección**

La frecuencia de auto inspección será por lo menos cada 06 meses.

#### **4.2.1.10 Seguimiento**

La Gerencia de la Empresa debe evaluar el informe de auto inspección y adoptar las medidas correctivas necesarias.

#### **4.2.1.11 Auditoría de la Calidad**

Es conveniente complementar la auto inspección con una auditoría de calidad, que consiste en un examen y evaluación de todo o parte del sistema de calidad, con el propósito específico de mejorarlo. Por lo general la auditoría de calidad se encarga a especialistas independientes ajenos a la empresa o bien a un equipo designado por la Gerencia específicamente con ese fin.

#### **4.2.1.12 Personal**

Se debe contar con personal calificado para que el fabricante pueda realizar las tareas de las cuales es responsable. Todas las personas deben comprender claramente sus responsabilidades, las cuales deben determinarse por escrito.

#### **4.2.1.13 Personal Clave**

El personal clave incluye al jefe de producción, al jefe de control de calidad y la(s) persona(s) autorizada(s). Normalmente, los cargos claves deben llenarse con personal a tiempo completo. El jefe de producción debe ser independiente del de control

de calidad.

#### **4.2.1.14 Capacitación**

Se debe llevar a cabo la capacitación del personal sobre la base de un programa preparado para todos los empleados cuyas labores tienen lugar en las áreas de producción o los laboratorios de control (incluyendo el personal técnico, de mantenimiento y de limpieza), y también para todos aquellos cuyas actividades puedan influir en la calidad del producto.

#### **4.2.1.15 Higiene del Personal**

Todo el personal, antes de ser contratado y durante el tiempo de permanencia en la empresa, debe someterse a exámenes médicos regulares.

Además el personal que realiza inspecciones visuales debe someterse a exámenes periódicos de la vista.

Todo el personal debe recibir adiestramiento en las prácticas de higiene personal. Todas las personas involucradas en los procesos de fabricación deben observar un alto nivel de higiene personal. En especial, se debe instruir al personal a que se laven las manos antes de ingresar a las áreas de producción.

Debe prohibirse el fumar, comer, beber o masticar, como también el mantener plantas, alimentos, bebidas o elementos de fumar y medicamentos personales en las áreas de producción, laboratorio, almacén y en cualquier otra área donde esas actividades puedan influir negativamente en la calidad de los productos.

#### **4.2.1.16 Instalaciones**

Las instalaciones deben ser ubicadas, diseñadas, construidas, adaptadas y mantenidas de tal forma que sean apropiadas para las operaciones que se realizarán en ellas. Es necesario que en su planificación y diseño se trate de reducir al mínimo el riesgo de error, y de permitir una adecuada limpieza y mantenimiento del orden, a fin de evitar la contaminación cruzada, el polvo y la suciedad, y en general toda condición que pueda

influir negativamente en la calidad de los productos.

#### **4.2.1.17 Generalidades**

Las instalaciones deben estar ubicadas en un ambiente tal, que considerada en conjunto con las medidas destinadas a proteger las operaciones de fabricación. Ofrezcan el mínimo riesgo de contaminar materiales o productos,

Las instalaciones usadas para la fabricación de productos farmacéuticos deben estar diseñadas y construidas para facilitar el saneamiento adecuado.

Las instalaciones deben mantenerse en buen estado de conservación, y se debe asegurar que las operaciones de mantenimiento y reparación no pongan en peligro la calidad de los productos. Las instalaciones deben limpiarse adecuadamente, y en caso necesario, desinfectarse de acuerdo a procedimientos detallados por escrito.

El suministro de electricidad, iluminación, temperatura, humedad y ventilación deben ser apropiados de tal forma que no influyan negativamente, ya sea directa o indirectamente en los productos farmacéuticos durante su fabricación y almacenamiento, o en el funcionamiento correcto de los equipos.

#### **4.2.1.18 Áreas Auxiliares**

Las áreas destinadas a descansos y refrigerio deben estar separadas de las demás.

Las instalaciones destinadas al cambio de ropa y guardarropas, como también duchas y servicios higiénicos deben ser de fácil acceso y adecuados al número de usuarios. Los servicios higiénicos no deben comunicarse directamente con las áreas de producción o almacenamiento.

Los talleres de mantenimiento deben estar separados de las áreas de producción.

#### **4.2.1.19 Áreas de Almacenamiento**

Las áreas de almacenaje deben poseer la capacidad suficiente para el almacenamiento ordenado de materiales y productos de diversas categorías; es decir, materias primas y materiales de empaque; productos intermedios, a granel y productos terminados en

cuarentena, liberados, devueltos o retirados del mercado.

#### **4.2.1.20 Áreas de Pesada**

El pesaje de las materias primas, debe realizarse en áreas separadas destinadas para este fin, con dispositivos especiales para controlar el polvo, evitar la contaminación cruzada y facilitar la limpieza.

#### **4.2.1.21 Áreas de Producción**

Con el objeto de reducir al mínimo el riesgo de peligro médico serio causado por la contaminación cruzada, se debe contar con instalaciones independientes y exclusivas para la fabricación de ciertos productos farmacéuticos, tales como los materiales altamente sensibles (la penicilina p.ej.) o preparaciones biológicas (microorganismos vivos, p.ej.). La fabricación de algunos productos, tales como algunos antibióticos, hormonas, sustancias cito tóxicas, productos farmacéuticos sumamente activos y productos no farmacéuticos, no debe efectuarse en las mismas instalaciones. En casos excepcionales, puede permitirse el principio de “trabajo en campaña”, es decir, con intervalos de tiempos y una limpieza adecuada entre una y otra producción, siempre que se tomen. Precauciones especiales y se efectúen las comprobaciones necesarias. Asimismo, la fabricación de pesticidas y herbicidas, no debe efectuarse en instalaciones empleadas para la fabricación de productos farmacéuticos.

Las instalaciones estarán ubicadas de tal forma que la producción se lleve a cabo en un **orden lógico** y concordante con la secuencia de las operaciones de producción asimismo, deben reunir las condiciones exigidas de limpieza.

Las áreas de trabajo y almacenamiento durante el proceso deben permitir la lógica ubicación de los equipos y materiales, de tal forma que se reduzca al mínimo el riesgo de omisión o aplicación errónea de cualquiera de las operaciones de fabricación o control.

Cuando las materias primas, materiales de empaque primario y los productos a granel o intermedios estén expuestos al ambiente, las superficies interiores (paredes, pisos y techos), deben ser lisas y estar libres de grietas y aberturas, y no despedir partículas. Además, deben ser fáciles de limpiar adecuadamente y si es necesario, de



desinfectar.

Las tuberías, artefactos de iluminación, puntos de ventilación y otros servicios deben ser diseñados y ubicados de tal forma que no causen dificultades en la limpieza. Siempre que sea posible, por razones de mantenimiento, se debe tener acceso a los mismos desde fuera de las áreas de producción.

Los drenajes deben ser de tamaño adecuado y tener trampas para evitar la contracorriente. Se debe tratar de evitar la instalación de canales abiertos, pero si esto es inevitable, ellos deben ser de poca profundidad para facilitar la limpieza y la desinfección.

Las áreas de producción deben tener una ventilación efectiva, con instalaciones de control de aire (incluyendo el control de temperatura y donde sea necesario, de la humedad y de las filtraciones) adecuadas a los productos que en ellas se manipulan, a las operaciones realizadas y al ambiente exterior.

Dichas áreas deben ser controladas regularmente durante los procesos de producción y fuera de ellos, con el fin de asegurar el cumplimiento de sus especificaciones de diseño.

Las instalaciones para el empaque de productos farmacéuticos deben estar diseñadas y planificadas de tal forma que se eviten confusiones y contaminación cruzada.

Las áreas de producción deben estar bien iluminadas, especialmente donde se efectúan controles en líneas

#### **4.2.1.22 Áreas de Control de Calidad**

Los laboratorios de control de calidad deben estar separados de las áreas de producción. A su vez, las áreas donde se emplean métodos de ensayos biológicos, microbiológicos o por radioisótopos, deben estar separadas entre sí.

Los laboratorios de control deben estar diseñados de conformidad con las operaciones que en ellos se habrán de efectuar y deberá contar con el espacio suficiente para evitar confusiones. Además se debe prever una adecuada ventilación y prevenir la formación de vapores nocivos. Los laboratorios biológicos, microbiológicos y de radioisótopos deben contar con instalaciones independientes, entre ellas las de control de aire.

#### **4.2.1.23 Equipos**

Los equipos deben adaptarse, ubicarse y mantenerse de conformidad a las operaciones que se habrán de realizar. La ubicación de los equipos deben ser tales que se reduzca al mínimo el riesgo de que se cometan errores y que se pueda efectuar eficientemente la limpieza y mantenimiento de los mismo, con el fin de evitar la contaminación cruzada, el polvo, las suciedad y en general todo aquello que pueda influir negativamente en la calidad de los productos.

La instalación de los equipos se debe hacer de tal manera que el riesgo de error y contaminación sea mínimo.

Las tuberías fijas deben tener carteles que indiquen su contenido; y si es posible, la dirección del flujo.

Todas las tuberías y otros artefactos de servicios deben marcarse adecuadamente y cuando se trate de gases y líquidos, debe prestarse especial atención a que se empleen conexiones o adaptadores que no sean intercambiables entre sí.

Para llevar a cabo las operaciones de producción y control se debe contar con balanzas y otros equipos de medición dotados del rango y precisión adecuados, los Cuáles deben ser calibrados conforme a un programa preestablecido. Se deberán mantener los registros de estas pruebas.

Los equipos de producción deben ser diseñados, mantenidos y ubicados de tal forma que puedan usarse para los fines previstos.

El diseño de los equipos de producción debe ser tal que permita la limpieza fácil y completa sobre la base de un cronograma fijo.

Deben seleccionarse instrumentos de limpieza y lavado que no constituyan fuente de contaminación.

#### **4.2.1.24 Materiales**

Su almacenamiento debe efectuarse en condiciones apropiadas establecidas por el fabricante y en un orden tal que pueda efectuarse la segregación de los lotes y la rotación de las existencias, según la regla de que los primeros que llegan, son los primeros que salen o los primeros que vencen son los primeros que salen.

#### **4.2.1.25 Materias Primas**

Las materias primas deben adquirirse solamente de los proveedores que figuran en la especificación respectiva y siempre que sea posible, directamente del productor.

#### **4.2.1.26 Materiales de Empaque**

Deben almacenarse en condiciones seguras, a fin de impedir que personas no autorizadas tengan acceso a ellos. Para evitar confusión, las etiquetas sueltas y otros materiales sueltos deben almacenarse y transportarse en contenedores cerrados e independientes.

#### **4.2.1.27 Productos Terminados**

Los productos terminados deben mantenerse en cuarentena hasta su liberación final, después de lo cual deben almacenarse como existencia utilizable, en las condiciones establecidas por el fabricante.

#### **4.2.1.28 Productos Retirados**

Los productos retirados deben ser identificados y almacenados separadamente en un área segura, hasta que se decida su destino. Esta decisión debe adoptarse lo más pronto posible.

#### **4.2.1.29 Productos Devueltos**

Los productos provenientes del mercado que hayan sido devueltos deben ser eliminados, las acciones efectuadas deben registrarse debidamente.

#### **4.2.1.30 Documentación**

La documentación es parte esencial del sistema de garantía de la calidad y por tanto, debe estar relacionada con el cumplimiento de las BPM. Tiene por objeto definirlas especificaciones de todos los materiales y métodos de fabricación e inspección; asegurar que todo el personal involucrado en la fabricación sepa lo que tiene que hacer y cuándo hacerlo; asegurar que la persona autorizada posea toda la información necesaria para decidir la liberación para la venta de un lote de medicamentos y proporcionar los medios necesarios para investigar la historia de un lote sospechoso de tener algún defecto.

##### **4.2.1.30.1 Documentos exigidos por BPM:**

#### **1. Etiquetas**

Todos los productos farmacéuticos terminados deben ser identificados mediante la etiqueta, de la forma establecida por el Reglamento para el Registro, Control Y Vigilancia Sanitaria de Productos Farmacéuticos y Afines aprobado por Decreto Supremo N° 010-97-SA.

#### **2. Registros del Proceso de Lotes**

Antes de comenzar un proceso de fabricación, se debe verificar si los equipos y el lugar de trabajo están libres de productos, documentos o materiales correspondientes al producto anterior que ya no se requieren para el proceso que está a iniciarse y que los equipos estén limpios y preparados para el uso.

#### **3. Registro del Empacado de Lotes**

Antes de comenzar una operación de empaque, debe verificarse que los equipos y el lugar de trabajo estén libres de productos anteriores, documentos y materiales que no se

requieren para el proceso que está por iniciarse, y que los equipos estén limpios y preparados para el uso.

#### **4.Procedimientos de Operación Estándar y Registros**

Deben establecerse procedimientos de operación y registros estandarizados para la recepción de cada entrega de materias primas, de materiales primarios de empaque e impresos.

Los registros de recepción deben incluir:

- El nombre del material que consta en la guía de remisión y en los recipientes.
- El nombre o código dado al material en el lugar de recepción, si es diferente al del inciso.
- La fecha de recepción.
- El nombre del proveedor y de ser posible, el del fabricante.
- El número de lote y referencia usado por el fabricante.
- La cantidad total recibida, y el número de recipientes recibidos.
- El número asignado al lote después de su recepción.
- h) Cualquier comentario significativo (por ej., la condición en que se encuentran los recipientes).
- Deben establecerse procedimiento estándar de operaciones y registros de las acciones efectuadas, como también de las conclusiones resultantes, acerca de lo siguiente:
  - Ensamblaje de equipos y su validación.
  - Aparatos de análisis y su calibración.
  - Mantenimiento, limpieza y saneamiento.
  - Asuntos relativos al personal, incluyendo idoneidad, capacitación, vestimenta e higiene.
  - Control del medio ambiente.
  - Control de animales e insectos nocivos.
  - Quejas.
  - Retiros de productos del mercado.
  - Devoluciones.

## **4.2.2 Título Segundo:**

### **Buenas Prácticas de Producción**

### **Y control de calidad**

#### **4.2.2.1 Buenas Prácticas de Producción**

Las operaciones de producción deben seguir procedimientos claramente definidos, con el objeto de obtener productos que reúnan las condiciones de calidad requerida y de acuerdo con las especificaciones aprobadas en el Registro Sanitario.

#### **4.2.2.2 Prevención de la Contaminación Cruzada y Bacteriana En la Producción**

Se debe evitar la contaminación de una materia prima o de un producto por otra materia prima o producto. Este riesgo de contaminación cruzada accidentada surge de la generación incontrolada de polvo, gases, vapores, aerosoles u organismos provenientes de materiales y productos durante las operaciones de proceso como también de residuos que quedan en los equipos, de insectos que se introducen en el lugar y de contaminantes provenientes de las ropas y de la piel de los operarios, etc. La importancia de dicho riesgo varía según el tipo de contaminante y el producto que se contamine. Entre los contaminantes más peligrosos se encuentran los materiales altamente sensibilizantes, las preparaciones biológicas, tales como organismos vivos, ciertas hormonas, sustancias citotóxicas y otros materiales sumamente activos.

Se debe evitar la contaminación cruzada mediante la adopción de medidas técnicas y administrativas, entre otras se recomienda:

- Que la producción se lleve a cabo en áreas separadas para productos tales como: penicilinas, vacunas vivas, preparaciones bacterianas vivas, ciertas sustancias biológicas.
- Que se establezcan esclusas de aire, con diferencias de presión y dotadas de

extractores de aire.

- Que se reduzca al mínimo la contaminación causada por la recirculación, y el reingreso de aire no tratado o insuficientemente tratado
- Que se utilice vestimenta apropiada en las áreas donde se procesan los productos que corren un riesgo especial de contaminación.
- Que se empleen procedimientos de limpieza y descontaminación de eficacia conocida, ya que la limpieza incorrecta de los equipos constituye una fuente común de contaminación cruzada.
- Que se utilice un “sistema cerrado” de fabricación.
- Que se lleven a cabo pruebas para verificar si quedan residuos.
- Que se usen etiquetas que indiquen el estado de limpieza de los equipos.

#### **4.2.2.3 Operaciones de Proceso, Productos Intermedios y a Granel**

Se deben llevar a cabo y registrarse todos los controles durante el proceso, así como controles ambientales

Las tuberías usadas para agua destilada o desionizada, y cuando sea necesario, otras tuberías de agua deben ser desinfectadas de conformidad con procedimientos escritos que detallen los límites de la contaminación microbiológica y las medidas que deben adoptarse.

#### **4.2.2.4 Operaciones de Empacado**

Al establecer un programa de empacado, se debe tratar de reducir al mínimo el riesgo de la contaminación cruzada, de confusiones y de sustituciones. El empacado de un producto no debe hacerse muy cerca del empacado de otro distinto, a menos que se trate de lugares separados o vigilados por medios electrónicos

El nombre y el número del lote del producto que se está procesando, deben ser exhibidos en cada estación o línea de empaque

#### **4.2.2.5 Buenas Prácticas de Control de Calidad**

El control de calidad está relacionado con el muestreo, especificaciones y ensayos, así como con la organización, documentación y procedimientos de liberación que aseguren que se llevan a cabo los ensayos necesarios e importantes y que los materiales no son liberados para el uso, ni los productos liberados para la venta o distribución, hasta que su calidad haya sido evaluada como satisfactoria. El control de calidad no se limita a las operaciones de laboratorio sino que debe estar involucrado en todas las decisiones vinculadas con la calidad del producto. Se considera fundamental que el control de calidad sea independiente de la producción.

#### **4.2.2.6 Control de Materias Primas, de Productos Intermedios, A Granel y Terminados**

En todas las pruebas debe seguirse las instrucciones dadas en el procedimiento escrito para cada material o producto. El resultado debe ser registrado y verificado por el supervisor antes que el material o producto sea liberado o rechazado.

#### **4.2.2.7 Materias Primas y de Empaque**

Antes de autorizar el uso de materias primas o materiales de empaque, el jefe de control de calidad debe cerciorarse de que se ha comprobado que los materiales reúnen las especificaciones referentes a la identidad, actividad, pureza y otros indicadores de la calidad.

En reemplazo de la prueba efectuada por el fabricante, puede aceptarse un certificado de análisis suministrado por el proveedor, siempre que el fabricante establezca la confiabilidad de dicho análisis mediante comprobación periódica de los resultados de las pruebas efectuadas por el proveedor y auditorías in situ de la capacidad del proveedor. Los certificados deben ser copia fiel del original.



#### **4.2.2.8 Control durante el proceso**

Deben mantenerse registros de los controles efectuados durante el proceso, los cuales formarán parte de los registros de los lotes.

#### **4.2.2.9 Productos terminados**

Antes de la liberación de cada lote de producto farmacéutico, debe determinarse debidamente en el laboratorio que dicho lote es conforme a las especificaciones establecidas para el producto terminado

Los productos no conforme a las especificaciones o a los criterios de calidad establecidos, deben ser rechazados.

### **4.2.3 Título Tercero**

#### **Normas Complementarias y de Apoyo**

#### **Productos Farmacéuticos Estériles**

Si bien estas normas no reemplazan a ninguno de los Capítulos de los Títulos Primero y Segundo, destacan algunos puntos específicos para la fabricación de preparaciones estériles, a fin de reducir al mínimo los riesgos de la contaminación microbiológica, por partículas y pirogénica.

#### **4.2.3.1 Generalidades**

La producción de preparaciones estériles debe llevarse a cabo en áreas limpias, el ingreso a las cuales debe efectuarse a través de esclusas de aire, tanto para el personal como para los materiales. Las áreas limpias deben mantenerse de conformidad con normas apropiadas de limpieza, a las cuales se debe suministrar solamente aire que ha pasado por filtros de comprobada eficiencia.

Las áreas limpias destinadas a la fabricación de preparaciones estériles se clasifican según las características exigidas del aire, en grados A, B, C y D (ver cuadro 4,1).

## Sistema de clasificación del aire en la fabricación de productos estériles en estado de reposo

GRADO	Máximo N° de partículas		Máximo N° de microorganismos viables permitidos por m <sup>3</sup>	Clasificación Según patrón Fed. U.S. 209E.
	0.5–5.0um	>5um		
<b>A</b> (Estación de trabajo con flujo de aire laminar)	3 500	Ninguna	Menos de 1	Clase100
<b>B</b>	3 500	Ninguna	5	Clase100
<b>C</b>	350 000	2 000	100	Clase10 000
<b>D</b>	3 500 000	20 000	500	Clase100 000

**Cuadro 4.1, Sistema de clasificación del aire en la fabricación de productos estériles, en estado de reposo**

Debe tenerse en cuenta que:

- Los sistemas de flujo de aire laminar deben suministrar una velocidad de aire homogénea de aproximadamente 0.30 m/s para el flujo vertical y de aproximadamente 0,45 m/s para el flujo horizontal, pero la precisión de la velocidad del aire dependerá del tipo de equipo empleado.
- Para alcanzar los grados de aire B, C y D el número de cambios de aire debe ser generalmente más alto que 20 por hora en una habitación con un buen patrón de corriente de aire y filtros de aire de alta eficacia (HEPA)
- Los valores Los valores bajos para los contaminantes son confiables solamente cuando se recoge un elevado número de muestras de aire; y La orientación dada con respecto al número máximo de partículas permitido, corresponde aproximadamente al Patrón Federal de Estados Unidos 209 E (1992), como sigue Clase 100 (grados A y B), clase 10 000 (grado C), y clase

100 000 (grado D).

Excepcionalmente en algunas situaciones no será posible demostrar que se ha cumplido con un patrón determinado del aire en el punto de llenado durante el proceso, debido a que del producto mismo se generan partículas o pequeñas gotas.

Cada operación de fabricación requiere un nivel apropiado de limpieza del aire, para reducir al mínimo los riesgos de la contaminación con partículas o microbiana del producto o de los materiales que se están manipulando. Cuando el producto se expone al ambiente, las condiciones de partículas y microbianas indicadas en el Cuadro 1 deben mantenerse en la zona inmediatamente vecina al producto. Estas condiciones deben mantenerse también en todo el entorno del producto si el personal no está presente en el área de procesamiento y si las condiciones se deterioran por cualquier razón, debe ser posible volver a las condiciones recomendadas después de transcurrido un breve período de “limpieza”. El empleo de tecnología de protección absoluta y de sistema automatizados para reducir al mínimo la intervención humana en las áreas de procesamiento puede facilitar considerablemente el mantenimiento de la esterilidad de los productos fabricados. Cuando se emplean dichas técnicas también tienen vigencia las recomendaciones contenidas en estas normas complementarias, en especial las que se refieren a la calidad del aire y su control, con una interpretación apropiada de los términos “sitio de trabajo” y “ambiente”.

#### **4.2.3.2 Fabricación de Preparaciones Estériles**

En esta sección las operaciones de producción se dividen en tres categorías: la primera en las cuales la preparación se sella en su recipiente final y se somete a una esterilización terminal; la segunda en la cual la preparación se esteriliza por filtración; y la tercera en la cual la preparación no puede esterilizarse ni por filtración ni por esterilización terminal, y por consiguiente debe producirse con materias primas estériles y en una forma aséptica.

#### **4.2.3.3 Productos Esterilizados en forma terminal**

Las soluciones deben prepararse en un ambiente de grado C, con el objeto de obtener conteos microbianos y de partículas bajos, aptos para la filtración y esterilización inmediatas. Las soluciones pueden prepararse en ambientes de grado D, siempre que se tomen medidas adicionales para reducir al mínimo la contaminación, como por ej. , el uso de recipientes cerrados. Cuando se trata de preparaciones parenterales, el llenado debe efectuarse en la estación de trabajo bajo corriente de aire laminar (grado A). La preparación y llenado de otros productos estériles, como por ej. Ungüentos, cremas, suspensiones y emulsiones, generalmente debe hacerse en ambiente de grado C antes de la esterilización terminal.

#### **4.2.3.4 Productos Estériles Filtrados**

La manipulación de las materias primas y la preparación de soluciones deben efectuarse en un ambiente de grado C. Estas actividades pueden efectuarse también en un ambiente de grado D, siempre que se adopten medidas adicionales para reducir al mínimo la contaminación, como por ej., el uso de recipientes cerrados antes de la filtración. Luego de la filtración estéril, el producto debe manipularse y llenarse bajo condiciones estériles en un área de grado A, en ambientes de grado B.

#### **4.2.3.5 Personal**

Sólo el número mínimo necesario de personal debe estar presente en las áreas limpias; esto es especialmente importantes durante los procesos asépticos. De ser posible, las inspecciones y los controles deben efectuarse desde afuera de las áreas respectivas.

Todos los empleados (incluyendo el personal de limpieza y mantenimiento) que trabajan en dichas áreas, deben someterse regularmente a programas de capacitación en disciplinas relacionadas con la correcta fabricación de productos estériles,

incluyendo la higiene y conocimientos básicos de microbiología.

El personal que haya estado involucrado en el proceso de materiales de tejidos animales o de cultivos de microorganismos distintos de los usados en el presente proceso de fabricación, no debe ingresar a las áreas de preparación de productos estériles, a menos que se apliquen procedimientos de descontaminación rigurosos y válidos.

Los niveles de higiene y limpieza del personal involucrado en la fabricación de preparaciones estériles deben ser elevados. Este personal debe recibir instrucciones de reportar cualquier situación que pueda causar el desprendimiento de un anormal número o tipo de contaminantes. Es conveniente que se efectúen exámenes médicos periódicos para determinar si existen dichas condiciones. Una persona competente designada especialmente debe responsabilizarse de decidir acerca de las medidas que deben adoptarse con respecto al personal que podría estar causando situaciones anormales de riesgo microbiológico.

A las áreas limpias no deben ingresar personas que visten ropa de calle, y el personal que ingresa a los vestuarios debe vestir ropa protectoras de uso en el laboratorio. Con respecto al cambio de ropa y al aseo personal, se deben seguir procedimientos escritos

El tipo de ropa y la calidad de la misma debe adaptarse al proceso de fabricación y lugar de trabajo, y usarse de tal forma que los productos estén protegidos de la contaminación.

Las personas que ingresan a las áreas limpias no deben usar reloj pulsera, ni joyas, ni tampoco cosméticos de los cuales puedan desprenderse partículas

La vestimenta de las personas en el lugar de trabajo debe ser acorde al grado del aire del área respectiva. La ropa exigida para cada grado de aire es:

**a) Grado D:**

El cabello y la barba deben cubrirse. Se debe usar ropa de protección y zapatos adecuados o cubre zapatos. Deben adoptarse medidas apropiadas para evitar la contaminación proveniente de fuera del área limpia

**b) Grado C:**

El cabello y la barba deben cubrirse. Se debe usar pantalón enterizo o conjunto de dos piezas, cerrado en las muñecas y con cuello alto y zapatos adecuados o cubrezapatos. De la vestimenta empleada no debe desprenderse fibras ni partículas

**c) Grado A y B:**

Un cobertor de cabeza debe cubrir totalmente el cabello, y cuando corresponda, la barba. Los bordes inferiores de dicho cobertor deben meterse dentro del cuello del traje. Debe usarse una máscara para evitar que la cara desprenda gotas de sudor. Deben usarse guantes esterilizados de jebe o material plástico que no estén cubiertos de talco, como también zapatos esterilizados o desinfectados. Las bocamangas de los pantalones deben meterse dentro de los zapatos y los extremos de las mangas deben meterse dentro de guantes. De la vestimenta empleada no debe desprenderse fibras ni partículas, y ella deberá retener toda partícula que se desprenda del cuerpo humano.

A cada trabajador de la sala de grado A y B se le debe suministrar vestimenta protectora limpia y esterilizada para cada sesión de trabajo, o al menos una vez al día, si los resultados del control lo justifican. Los guantes deben desinfectarse regularmente durante las operaciones, y las máscaras y guantes deben cambiarse para cada sesión de trabajo, como mínimo. Cuando sea necesario utilizar ropa desechable

La limpieza y el lavado de las ropas utilizadas en las áreas limpias, debe efectuarse de tal forma que no se les adhieran partículas contaminantes que posteriormente puedan desprenderse de las mismas. Se debe contar con instalaciones separadas para el lavado de dichas ropas. Si las ropas se deterioran debido a la limpieza o lavado inadecuados, puede aumentar el riesgo que de ellas se desprendan partículas. Las operaciones de lavado y esterilización deben efectuarse siguiendo procedimientos operativos estándar escritos.

#### **4.2.3.6 Instalaciones**

Las instalaciones deben diseñarse de tal forma que se evite el ingreso innecesario de personal de supervisión o control. El diseño de las áreas de grado A y B debe permitir que todas las operaciones puedan ser observadas desde el exterior.

En las áreas limpias, todas las superficies expuestas deben ser lisas, impermeables y sin grietas para reducir al mínimo el desprendimiento o la acumulación de partículas o microorganismos y permitir la aplicación constante de sustancias limpiadoras y desinfectantes, donde sea necesario.

Para reducir la acumulación de polvo y para facilitar la limpieza, no debe haber lugares que no puedan limpiarse, y solamente se debe contar con un mínimo de estantes, anaqueles y equipos necesarios. Las puertas deben estar construidas de tal forma que no tengan rincones que no puedan limpiarse; por esta razón son inconvenientes las puertas corredizas.

En caso de existir falsos techos, éstos deben cerrarse herméticamente para prevenir la contaminación proveniente del espacio libre.

En la instalación de tuberías y ductos no deben quedar rincones difíciles de limpiar.

Siempre que sea posible, se debe evitar la instalación de sumideros y drenajes, o bien excluirlos de las áreas donde se efectúan operaciones asépticas. Donde haya necesidad de instalarlos, deben diseñarse, ubicarse y mantenerse de tal manera que se reduzca al mínimo el riesgo de contaminación microbiana; deben contar con trampas con cierres de aire que sean eficientes y fáciles de limpiar, con el fin de prevenir el contra flujo. Todo canal ubicado sobre el piso debe ser de tipo abierto y de fácil limpieza, y estar conectado con drenajes que estén fuera del área, para impedir el ingreso de contaminantes microbianos.

Las habitaciones destinadas al cambio de vestimenta deben estar diseñadas como esclusas de aire, para separar las diferentes etapas de dicho cambio, con miras a reducir al mínimo posible la contaminación de la ropa de protección con

microbios y partículas. Dichas habitaciones deben limpiarse eficientemente con descargas de aire filtrado. A veces es conveniente contar con vestuarios independientes para la entrada y para la salida de las áreas limpias.

Las instalaciones para el lavado de las manos deben estar ubicadas solamente en las salas de cambio de vestimenta, nunca en los lugares donde se efectúan trabajos asépticos.

Las puertas de las esclusas no deben abrirse simultáneamente. Se debe contar con un sistema de cierre inter bloqueado o con un sistema de alarma visual o auditivo para prevenir la apertura de más de una puerta a la vez.

#### **4.2.3.7 Equipos**

Debe mantenerse una presión positiva de aire con relación a las áreas circundantes en todas las condiciones de operación, mediante el suministro de suficiente cantidad de aire filtrado y su limpieza efectiva con descargas del mismo. Además, se debe prestar especial atención a la protección de la zona de mayor riesgo, es decir al ambiente inmediato al cual están expuestos y con el cual toman contacto los productos y los componentes limpios. Es posible que las recomendaciones concernientes al suministro de aire y a las diferencias de presión tengan que ser modificadas, en caso de que sea necesario manipular materiales o productos tales como los patogénicos, muy tóxicos, radioactivos o materiales biológicos vivos (virus, bacterias). Para algunas operaciones tal vez sea preciso contar con instalaciones de descontaminación y de tratamiento del aire que sale de un área limpia.

Debe verificarse que los patrones de flujo de aire no presenten riesgo de contaminación, así por ej., se debe tener especial cuidado para asegurar que los flujos de aire no distribuyan partículas provenientes de personas, máquinas u operaciones hacia un área de alto riesgo para los productos.

Debe instalarse un sistema de advertencia que indique cuando existe una falla en el suministro del aire. Entre una y otra área donde la diferencia de presión de aire es



importante, debe instalarse un indicador de presión y las diferencias deben registrarse regularmente.

Debe restringirse el acceso innecesario a las áreas críticas de llenado, pudiendo colocarse barreras para el efecto.

No debe permitirse que una faja transportadora pase a través de una separación entre un área de grado B y un área de proceso de menor grado de pureza de aire, a menos que dicha faja se someta a esterilización continua (por ej., en un túnel de esterilización).

Para el proceso de productos estériles, deben escogerse equipos que puedan ser eficientemente esterilizados por medio de vapor, calor seco u otros métodos.

Siempre que sea posible, el diseño de los equipos y las instalaciones de los mismos deben ser tales que las operaciones, mantenimiento y reparaciones, puedan llevarse a cabo fuera del área estéril. Los equipos que necesitan ser desarmados para su mantenimiento deben ser nuevamente esterilizados después de su re ensamblaje, si esto es posible.

Cuando el mantenimiento de los equipos se efectúa dentro de un área estéril, deben emplearse instrumentos y herramientas estériles, y el área debe ser limpiada y desinfectada, antes de reiniciar el proceso, a fin de mantener los estándares de limpieza o asepsia.

Todos los equipos, incluyendo esterilizadores, sistemas de filtración de aire y sistema de tratamiento de agua, incluso destiladores, deben ser sometidos a un plan de mantenimiento, validación y control, debe registrarse la autorización de uso otorgada después del mantenimiento de los mismos.

Las plantas de tratamiento de agua deben ser diseñadas, construidas y mantenidas de tal forma que se asegure la producción confiable de agua de calidad apropiada. En su funcionamiento dichas plantas no deben exceder la capacidad para

la cual fueron diseñadas. En la producción, almacenamiento y distribución se debe procurar impedir el crecimiento microbiano, recurriendo a una circulación constante a 80°C ó no más de 4°C.

#### **4.2.3.8 Saneamiento**

Es obligatorio el saneamiento de las áreas limpias. Estas deben limpiarse en forma completa y con frecuencia, de conformidad con un programa escrito y aprobado por el departamento de control de calidad. En caso de que se empleen desinfectantes, debe usarse más de un tipo, alternándolos regularmente. Deben efectuarse controles periódicos a fin de detectar cepas de microorganismos resistentes. En vista de su limitada eficacia, la luz ultravioleta no debe usarse en sustitución de la desinfección química.

Los desinfectantes y detergentes deben controlarse para detectar su posible contaminación microbiana; las diluciones deben mantenerse en recipientes limpios y no deben ser guardadas por mucho tiempo, a no ser que hayan sido esterilizadas. Si un recipiente está parcialmente vacío, no debe rellenarse.

La fumigación de las áreas limpias puede ser útil para reducir la contaminación microbiológica en los lugares inaccesibles.

Durante las operaciones, las áreas limpias deben controlarse a intervalos preestablecidos, mediante el conteo microbiano del aire y de las superficies; cuando se llevan a cabo operaciones asépticas, dicho control debe ser suficientemente frecuente como para asegurar que el ambiente está dentro de las especificaciones. Debe tenerse en cuenta los resultados del control en la evaluación de los lotes para su posterior autorización. Se debe controlar también regularmente la calidad del aire con respecto al contenido de partículas. A veces es conveniente efectuar controles adicionales, aún cuando no se efectúen operaciones de producción, como por ej., después de la validación de los sistemas, limpieza y fumigación.

#### **4.2.3.9 Proceso**

Durante todas las etapas del proceso, deben adoptarse precauciones para reducir al mínimo la contaminación, incluso durante las etapas anteriores a la esterilización.

No deben fabricarse ni llenarse preparaciones que contengan organismos microbiológicos vivos en áreas usadas para el proceso de otros productos farmacéuticos, sin embargo, puede efectuarse el llenado de vacunas de organismos inactivados o de extractos bacterianos en el mismo recinto que otros productos farmacéuticos estériles, siempre que la inactivación haya sido validada y se hayan validado los procedimientos de limpieza.

#### **4.2.3.10 Validación**

El empleo de medios nutritivos que estimulan el crecimiento microbiano en ensayos, destinados a simular las operaciones asépticas (llenado de medios estériles “llenado de caldos”) constituye una parte valiosa en toda validación de un proceso aséptico. Tales ensayos deben reunir las siguientes características:

- Deben simular lo más fielmente posible operaciones reales, teniendo en cuenta factores como la complejidad de las operaciones, el número de personas que están trabajando y el tiempo de duración.
- Debe ser posible que en el (los) medio(s) seleccionado(s) se pueda cultivar un amplio espectro de microorganismos, incluyendo aquellos que se esperaría encontrar en un ambiente donde se efectúa el llenado
- Deben incluir un número suficiente de unidades de producción para que tenga un alto grado de seguridad de que, de existir, podrían ser detectados aún los niveles bajos de contaminación. Se recomienda la inclusión de un mínimo de 3 000 unidades de producción en cada llenado de caldo

- Se debe llegar al nivel cero de crecimiento, debiendo ser considerada inaceptable cualquier cifra superior a 0.1% de unidades contaminadas
- Toda contaminación debe ser investigada. El llenado de caldo debe repetirse a intervalos regulares y siempre que tenga que efectuarse una validación como resultado de alguna alteración significativa en el área, instalaciones, equipos u operaciones de proceso.

Deben controlarse regularmente las fuentes de suministros de agua, los equipos de tratamiento de agua y el agua tratada, para verificar si existe sustancia química, contaminación biológica o endotoxinas, con el fin de asegurar que el agua cumple con las especificaciones correspondientes al uso de que se le quiere dar. Deben mantenerse registros de los resultados obtenidos y de las medidas adoptadas.

Todos los componentes, recipientes de productos a granel, equipos y cualquier otro artículo que sea necesario en las áreas estériles donde se efectúan trabajos asépticos, se deben esterilizar y de ser posible, introducir a dichas áreas a través de esterilizadores de doble entrada, empotrados en la pared. En algunas circunstancias podrían ser aceptables otros procedimientos que dan los mismos resultados en lo que respecta a impedir la contaminación, como por ejemplo la envoltura triple.

Debe validarse la eficacia de cualquier procedimiento nuevo, y esa validación debe repetirse a intervalos regulares y especialmente cuando se ha hecho un cambio importante en el proceso o en los equipos utilizados.

#### **4.2.3.11 Esterilización**

Se puede efectuar la esterilización por medio del calor húmedo o seco, del óxido de etileno (u otro agente esterilizador apropiado), por filtración y el subsiguiente llenado aséptico de los recipientes finales estériles, o por irradiación con radiación ionizante (pero no con radiación ultravioleta, a menos que este procedimiento haya sido totalmente validado). Cada método tiene sus aplicaciones y limitaciones particulares. De ser posible y conveniente, el método de elección

debe ser la esterilización térmica.

Todos los procedimientos de esterilización deben ser validados. Se debe prestar especial atención cuando el método de esterilización adoptado no se conforma a las normas de las Farmacopeas oficiales de referencia o bien cuando se emplea con una preparación que no sea una simple solución acuosa o aceitosa. En todo caso, el proceso de esterilización debe estar de acuerdo a las autorizaciones de fabricación y comercialización.

Antes de adoptar un método de esterilización, debe demostrarse que es adecuado para el producto en cuestión y que es eficaz para alcanzar los niveles de esterilización deseados en todas las partes de cada tipo de carga a ser procesada. Este trabajo de verificación debe repetirse a intervalos preestablecidos, o anualmente como mínimo, también cuando se han introducido modificaciones importantes. Debe validarse la eficacia de cualquier procedimiento nuevo, y esa validación debe repetirse a intervalos regulares y especialmente cuando se ha hecho un cambio importante en el proceso o en los equipos utilizados.

#### **4.2.3.12 Esterilización Térmica**

Cada ciclo de esterilización térmica debe ser registrado mediante equipos apropiados y con la debida precisión como por ej. En una gráfica de tiempo/temperatura con una escala de tamaño adecuado. La temperatura debe registrarse mediante una termocupla colocada en el punto más frío de la carga o de la cámara cargada, habiéndose determinado este punto durante la validación, preferiblemente la temperatura debe ser verificada, comparándola con la temperatura tomada mediante otra termocupla independiente colocada en la misma posición. La mencionada gráfica de tiempo/temperatura, o bien una fotocopia de la misma, debe formar parte del registro del lote. Pueden emplearse también indicadores químicos o biológicos, pero éstos no deben reemplazar a los controles físicos.

#### **4.2.3.13 Esterilización con Calor Húmedo**

La esterilización con calor húmedo es apropiada solamente para materiales que pueden mojarse con agua y para soluciones acuosas. Para controlar este proceso debe tenerse en cuenta tanto la temperatura como la presión. Normalmente el instrumento que registra la temperatura debe ser independiente del utilizado para el control, y se debe utilizar un indicador de temperatura también independiente, cuya lectura debe compararse regularmente con el registrador de la gráfica durante el período de esterilización. Si se trata de esterilizadores que tienen un drenaje en el fondo de la cámara, tal vez sea necesario registrar también la temperatura de esta posición, durante todo el período de esterilización. Cuando forma parte del ciclo, una fase al vacío, entonces deben efectuarse controles regulares para verificar si la cámara pierde vacío.

#### **4.2.3.14 Esterilización con Calor Seco**

Cuando se emplea el proceso de esterilización con calor seco, el aire debe circular dentro de la cámara, manteniéndose una presión positiva para impedir la entrada de aire no estéril. El aire suministrado debe ser pasado por un filtro que retenga microorganismos. Si el proceso de esterilización con calor seco tiene por objeto también la eliminación de pirógenos, como parte de la validación, deberán efectuarse pruebas de su eficacia empleando endotoxinas.

#### **4.2.3.15 Esterilización por Radiación**

La esterilización por radiación se usa principalmente para la esterilización de materiales y productos sensibles al calor. Debido a que muchos productos farmacéuticos y materiales de empaque son sensibles a la radiación, se permite emplear este método cuando la ausencia de efectos nocivos sobre el producto ha sido confirmada experimentalmente. La radiación ultravioleta no es un método aceptable de esterilización terminal.

La dosis de radiación debe ser medida durante el proceso de radiación. Con este fin,

se deben emplear dosímetros que sean independientes de la proporción de radiación, que indiquen una medida cuantitativa de la dosis recibida por el producto mismo. Los dosímetros deben insertarse en la carga en número adecuado y suficientemente cercano unos a otros para asegurar que haya un dosímetro en la cámara en todo momento. Cuando se trata de dosímetros plásticos, deben emplearse dentro del tiempo límite de su calibración. Deben verificarse las absorbencias del dosímetro poco después de su exposición a la radiación. Los indicadores biológicos pueden emplearse solamente como un control adicional. Los discos de colores sensibles a la radiación, pueden usarse para distinguir entre los envases que han sido sometidos a la radiación y aquellos que no; dichos discos no son indicadores de una esterilización exitosa. La información obtenida debe formar parte del registro del lote.

#### **4.2.3.16 Esterilización por Óxido de Etileno**

Diversos gases y productos fumigantes pueden emplearse para la esterilización. El óxido de etileno debe utilizarse únicamente cuando ningún otro método es viable. Durante el procedimiento de validación debe demostrarse que el gas no surte ningún efecto nocivo para el producto y que las condiciones y el tiempo asignado a la desgasificación son suficientes para reducir el gas residual y los productos de reacción hasta límites aceptables definidos para el tipo de producto o material. Dichos límites deben ser incorporados a las especificaciones.

#### **4.2.3.17 Filtración de Productos Farmacéuticos que no Pueden ser esterilizados en su recipiente final**

Es recomendable que los productos sean esterilizados en el recipiente final, preferiblemente por esterilización térmica. Ciertas soluciones y líquidos que no pueden ser esterilizados en el recipiente final, pueden ser filtrados a través de un filtro estéril con poros de tamaño nominal 0.22  $\mu\text{m}$  (o menos), o de uno que tenga características equivalentes de retención de microorganismos y montados en

recipientes previamente esterilizados. Mediante tales filtros pueden eliminarse bacterias y mohos, pero no todos los virus y mico plasmas. Se debe tener en cuenta la posibilidad de completar el proceso de filtración con algún grado de tratamiento térmico.

#### **4.2.3.18 Control de Calidad**

Cuando se trata de productos inyectable, se debe considerar el control del agua, de los productos intermedios y terminados para verificar si no contienen endotoxinas, empleando un método bien establecido de la farmacopea, y que haya sido validado para cada tipo de producto. Para las soluciones de infusión de gran volumen, el control del agua o de los productos intermedios debe efectuarse en todos los casos, además de las pruebas exigidas para obtener la autorización para la liberación del producto terminado. Cuando una muestra no pasa la prueba, debe investigarse la causa y adoptarse las medidas correctivas necesarias.

### **4.3 Buenas Prácticas de Ingeniería Farmacéutica**

Métodos y estándares de ingeniería establecidos y aplicados a través del ciclo de vida de un proyecto para entregar soluciones apropiadas y efectivas en costo. Involucran instalaciones, sistemas, servicios y equipos.

#### **4.3.1 Objetivo de las BPI:**

Que los diseños e instalaciones involucren aspectos de seguridad, salud, ambiente, ergonomía, operaciones y mantenimiento reconocidos por estándares internacionales.

Contar con documentación apropiada de respaldo de los proyectos incluyendo aspectos de diseño, dibujos, manuales de operación, y certificados. La participación en los proyectos de personal competente y profesional.



### 4.3.2 Evaluación del impacto

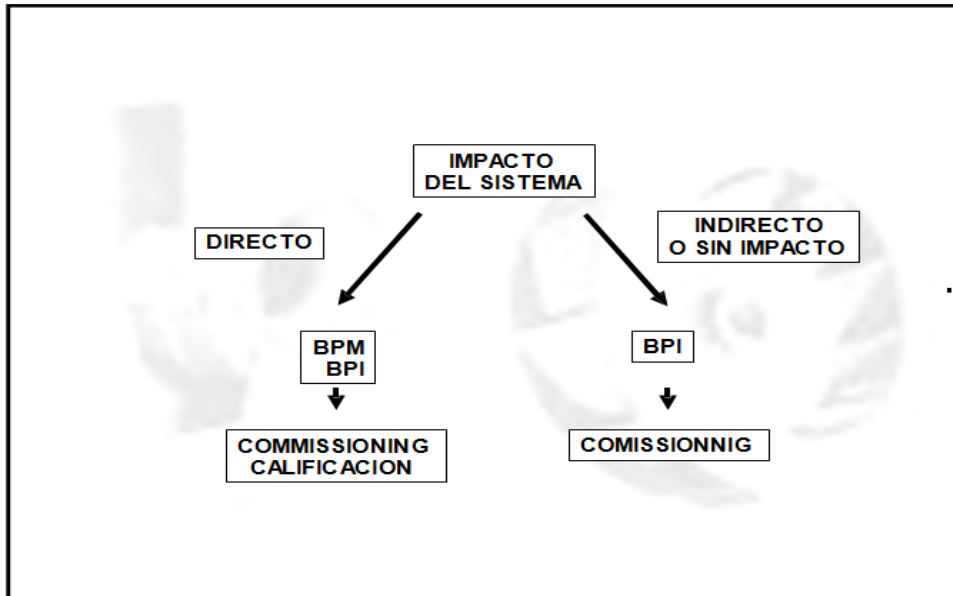


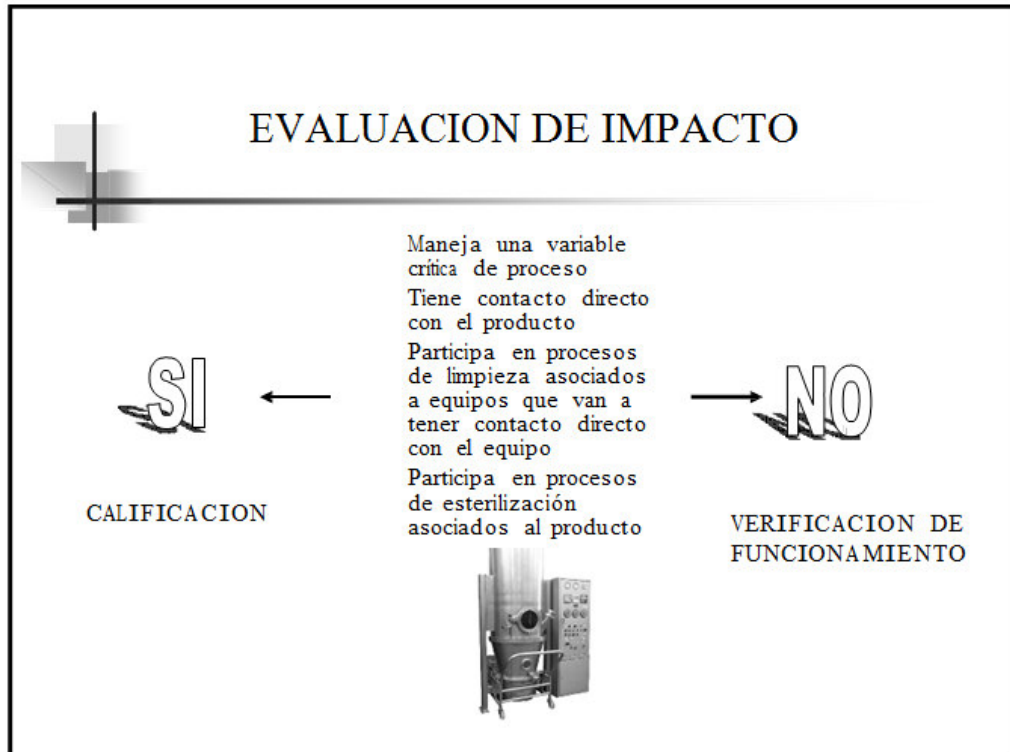
Figura 4.1, Evaluación de impacto Buenas Prácticas de Ingeniería

### 4.3.3 Cuadro de preguntas para evaluación del impacto

<b>Sistema</b>	<b>Impacto del sistema sobre la calidad del producto</b>					<b>Si alguna de las repuestas es afirmativa el sistema debe ser :</b>	
	¿El sistema entra en contacto con el producto con superficies que pueden tener contacto con el producto?	¿El sistema se usa para limpiar o esterilizar?	¿El sistema controla un proceso que puede afectar la calidad del producto?	¿El sistema proporciona un excipiente, un ingrediente o un solvente?	¿El sistema ayuda a preservar el producto?	Calificación	Commissioning
<b>Sistema de Aire Acondicionado</b>	<b>si</b>	<b>si</b>	<b>si</b>	<b>no</b>	<b>si</b>	<b>si</b>	<b>Si</b>
<b>Maquina lavadora de ampollas</b>	<b>si</b>	<b>si</b>	<b>si</b>	<b>no</b>	<b>no</b>	<b>si</b>	<b>Si</b>

Cuadro 4.2, Evaluación de impacto, Buenas Prácticas de ingeniería

- 1.- Si alguna de las respuestas anteriores es afirmativa, el sistema se debe ser Calificado.
- 2.- Si todas las respuestas son negativas, al sistema se le debe hacer únicamente Comisionamiento.



**Figura 4.2, Evaluación de impacto, Buenas Prácticas de Ingeniería**

#### **4.3.4 Buenas Prácticas de Ingeniería Regulaciones y Guías**

Las BPI consideran:

Códigos de práctica

Guías de diseño

Especificaciones

Planes de calidad en ingeniería

Guías de administración de proyectos

Preparados por diversas agrupaciones como:

- ISO
- ASHRAE (American Society of Heating, Refrigeration and Air Conditioning Engineering)
- ASME (American Society of Mechanical Engineers)
- Occupational Safety and Health Administration (OSHA 29CFR10)
- National Fire Protection Association (NFPA)

- American National Standard Institute (ANSI)

### **Occupational Safety and Health Administration (OSHA 29CFR10)**

- Superficies
- Ingreso / Desalojo
- Control de Salud Ocupacional y Ambiental
- Controles Ambientales Generales
- Protección contra Fuego
- Gases Comprimidos
- Manejo y Almacenamiento de Materiales
- Machinery Guarding
- Electrical
- Sustancias Tóxicas y Peligrosas

### **National Fire Protection Association (NFPA)**

- Códigos Eléctricos
- Códigos de Seguridad
- Códigos de Combustibles
- Códigos Sustancias Flammables
- Sistemas de Rociadores
- Códigos Alarmas de Incendios

### **American Society of Mechanical Engineers (ASME)**

- Boiler and Pressure Vessel Code
- Power Piping and Chemical plants

### **American Society of Heating, Refrigeration and Air Condition Engineering (ASHRAE)**

- Ventilación
- Concentración Permisible de Químicos
- Almacenamientos de Refrigerantes
- Velocidad de Aire
- Cálculos de Temperatura y Humedad
- Cargas Térmicas

### **4.3.5 Evolución del área de ingeniería y Nueva perspectiva**

Anteriormente el área no era tan importante, se delegaban sus funciones en mantenimiento o en producción, se consideraban como simples “administradores de planos”.

Actualmente se cuentan con áreas independientes para el manejo de todos los aspectos de ingeniería debido a la importancia en todo el éxito de un proyecto, como es la adquisición de un equipo, construcción de una planta.

### **4.3.6 Mantenimiento**

#### **4.3.6.1 Mantenimiento Correctivo**

Se ejecuta a un equipo/sistema después de ocurrida la falla del mismo, por lo que se debe de corregir todos los componentes fallidos.

#### **4.3.6.2 Mantenimiento Predictivo**

Permite hacer una predicción del equipo/sistema, por medio de las técnicas como por ej: análisis de vibraciones, mediciones eléctricas voltaje, amperaje, resistencia, medición de espesores, termografías, etc.

#### **4.3.6.3 Mantenimiento Preventivo**

Basado en unas fechas establecidas se programa un equipo/sistema para su mantenimiento de tal manera que según las condiciones de operación permitan que el equipo no alcance el deterioro tal que falle.

#### 4.3.6.4 Mantenimiento Proactivo

En este tipo de mantenimiento se conjugan los tres tipos anteriores, pero se distingue en que cuando se hace el correctivo, se busca el porqué de la falla y las acciones que se deben tomar para evitar incurrir en la misma falla.

#### 4.3.7 Buenas prácticas de ingeniería de proyectos

Las BPI son aplicadas a través del ciclo de vida del proyecto, en las etapas de:

- DISEÑO
- CONSTRUCCIÓN
- INSTALACIÓN Y
- COMMISSIONING
- VALIDACION

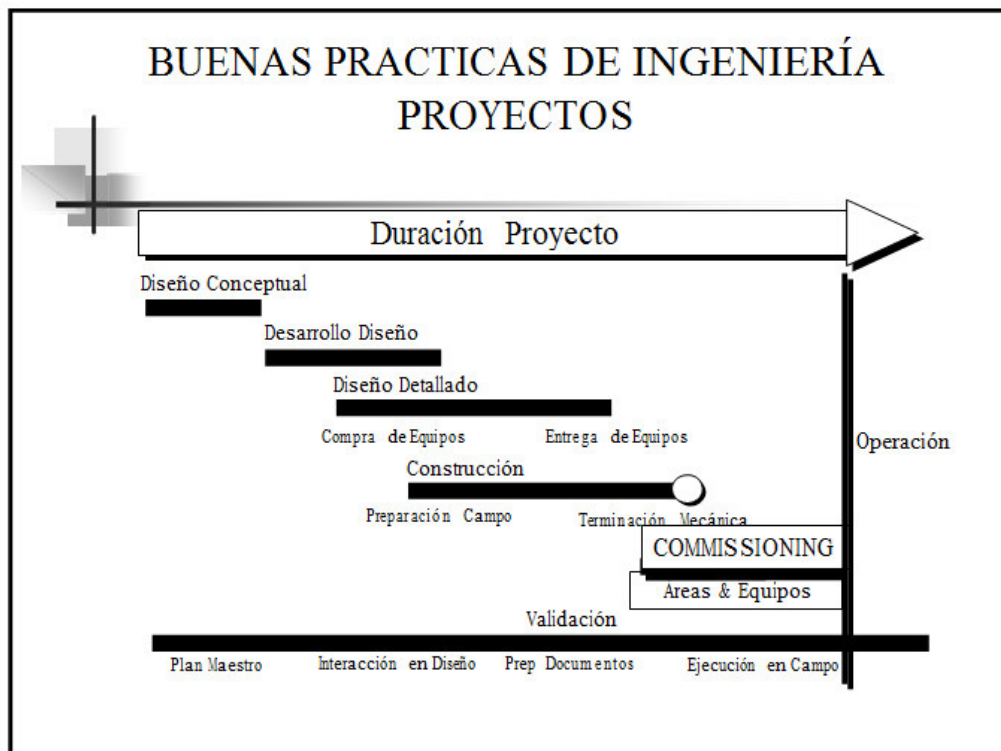


Figura 4.3, Buenas Prácticas de Ingeniería de Proyectos

#### **4.3.8 Comité para el manejo de proyectos BPI**

Todas las actividades en un proyecto se relacionan.

Se debe asegurar la comunicación, planeación y coordinación entre el personal de:

Ingeniería Construcción Commissioning Calificación Manufactura

Se formará un comité de trabajo, el cual debe trabajar en forma integral y reunirse periódicamente.

#### **4.3.9 Buenas prácticas de ingeniería Fase de Requerimientos**

El éxito de un proyecto depende de una clara definición de especificaciones.

Los requerimientos que se deben tener en cuenta son:

Requerimientos de usuario

Objetivo y justificación del proyecto

Requerimientos de proceso y producto (pronósticos, descripción, tamaños de lote, restricciones de operación, seguridad, limpieza, entre otros).

Consideraciones de operación (turnos, días de trabajo, remodelaciones).

Requerimientos de mantenimiento y apoyo técnico (experiencias en manejo de productos, equipos, procesos, manejo de proveedores y refacciones).

Requerimientos de cumplimiento.

Entregables (requerimientos de usuario finales, plan de ejecución del proyecto).

Dentro del Plan de Ejecución del Proyecto se debe tener en cuenta como mínimo:

Objetivo y alcance.

Tiempos estimados.

Presupuesto.

Recursos (para el diseño, construcción y comisionamiento).

Estrategia para el control de tiempos, alcance y costos.

Estrategia para la administración de la documentación.

Impacto en las operaciones existentes.

Formación del equipo de trabajo.

Criterios de selección de proveedores.

## **4.3.10 Buenas Prácticas de Ingeniería Diseño de y Construcción**

### **4.3.10.1 Diseño Conceptual:**

Estado del Diseño para generar varias alternativas para Evaluación. El equipo de trabajo selecciona los conceptos a ser tomados en la etapa de diseño funcional.

### **4.3.10.2 Diseño para el impacto:**

Diseño utilizado para describir la práctica de hacer conciencia en las decisiones de diseño con respecto al impacto del sistema en la operación al comienzo del desarrollo del diseño.

### **4.3.10.3 Diseño funcional o esquemático:**

Estado del Diseño que genera los documentos claves a ser utilizados como base en el proceso de diseño detallado.

Incluye planos por pisos, diagramas de proceso, de sistemas.

### **4.3.10.4 Diseño detallado:**

Etapas del Diseño donde se realizan los documentos requeridos para la licitación y construcción, compra de equipos y sistemas, fabricación, instalación y pruebas.

También incluye:

- Considerar que el software de apoyo sean funcionales y compatibles.
- Identificar todos los documentos.
- Identificar todos los componentes.
- Indicar uso, capacidad, tipo de material, tamaño de todos los equipos.



#### **4.3.10.5 Diseño funcional o esquemático**

Incluye además la descripción de:

- Arranque del sistema
- Criterios de operación y limpieza bajo condiciones normales de trabajo.
- Monitoreo de procesos
- Adquisición de datos
- Condiciones de seguridad, alarmas
- Cierre

#### **4.3.10.6 Logística para el lugar de desarrollo del Proyecto**

Es importante planear todas las actividades de logística para el éxito de la construcción.

Se recomienda que se cuente con un control de calidad del proyecto que tenga en cuenta:

- Identificación del equipo de trabajo
- Auditorias continuas a las actividades
- Listado de documentos
- Manejo de no conformidades
- Inspecciones a sistemas

#### **4.3.10.7 Buenas prácticas de ingeniería diseño y construcción**

Debe tenerse en cuenta además:

- Control de avances.
- Adquisiciones (proveedores, impuestos, aduanas,
- requerimientos de embarque, de seguridad, tiempos de pago
- y llegada del equipo).
- Aspectos de seguridad

- Reuniones y reportes

#### **4.3.11 Compras**

El departamento de compras tiene como función manejar los contratos, compras, proveedores y subcontratistas. Se encarga además de utilizar compañías reconocidas en el aspecto técnico para llevar a cabo tareas específicas al menor costo posible pero manteniendo los más altos estándares de calidad y cumpliendo con los cronogramas del proyecto.

Actividades

Estrategia

Términos y Condiciones de compras

Evaluación de proveedores

Cotizaciones

Comité Negociador

Emite Órdenes de compra

Manejo de la documentación de los proveedores

Coordinación de Inspecciones y pruebas

Cierre del Proyecto

Calificación de Vendedores y Sub-contratistas

Pasadas Experiencias

Investigación Financiera

Evaluación del Manual de Calidad

Evaluación de Capacidad e Instalaciones

Certificación

#### **4.3.12 Buenas prácticas de ingeniería conceptos ingenieriles**

Las prácticas de CALIFICACIÓN involucran:

- Evaluación del impacto
- Raciocinio para la calificación
- Participación de la unidad de calidad

- Revisión detallada de la documentación
- Participación del usuario final
- Pruebas y verificaciones adicionales

LAS BUENAS PRÁCTICAS DE CALIFICACION, TOMAN COMO BASE LOS CRITERIOS E INFORMACIÓN PROPORCIONADAS POR LAS BPI.

#### **4.3.13 Buenas prácticas de ingeniería documentación**

Las BPI recomiendan que:

- Cada componente debe ser construido de acuerdo a las especificaciones aprobadas por el personal involucrado.
- Cada componente debe ser inspeccionado, probado y documentado por personal calificado.
- La documentación debe cubrir el diseño, fabricación,
- Construcción, inspección y commissioning.
- Los proveedores sean calificados

#### **4.3.14 Buenas prácticas de ingeniería control de proyectos**

El gerente de proyectos es el responsable del control del mismo.

Debe considerar:

- Control de costos (presupuesto original, revisión del presupuesto, gastos no considerados).
- En muchas ocasiones los presupuestos se quedan cortos por no considerar: visitas a las fábricas de los equipos y sistemas, asistencia técnica del proveedor, desarrollo de procedimientos, capacitación, alquiler de equipos de pruebas, consumibles y pruebas analíticas.
- Se debe considerar también:

- Control de itinerario. Debe incluir actividades de diseño, compras, construcción, commissioning y calificación.
- Cualquier cambio debe estar documentado y justificado.
- Control de la documentación.
- Control de cambios.

#### **4.3.15 Buenas prácticas de ingeniería cierre y entrega de Proyectos**

Se debe de contar con procedimientos de cierre, entregables y responsabilidades claramente definidas.

Entre los entregables están:

- Reporte final del proyecto.
- Firma de aceptación del proyecto.
- Reporte de evaluaciones de proveedores.
- Convenios de confidencialidad.

Los Planos, dibujos, manuales, especificaciones, órdenes de compra, lista de refacciones, garantías, planes de commissioning y demás documentación en original.

#### **4.3.16 Commissioning**

Es un proceso sistemático para asegurar que los sistemas de la planta (áreas, sistemas y equipos) están diseñados, instalados, verificados funcionalmente y son capaces de ser operados y mantenidos de acuerdo a las necesidades operacionales del cliente/usuario.

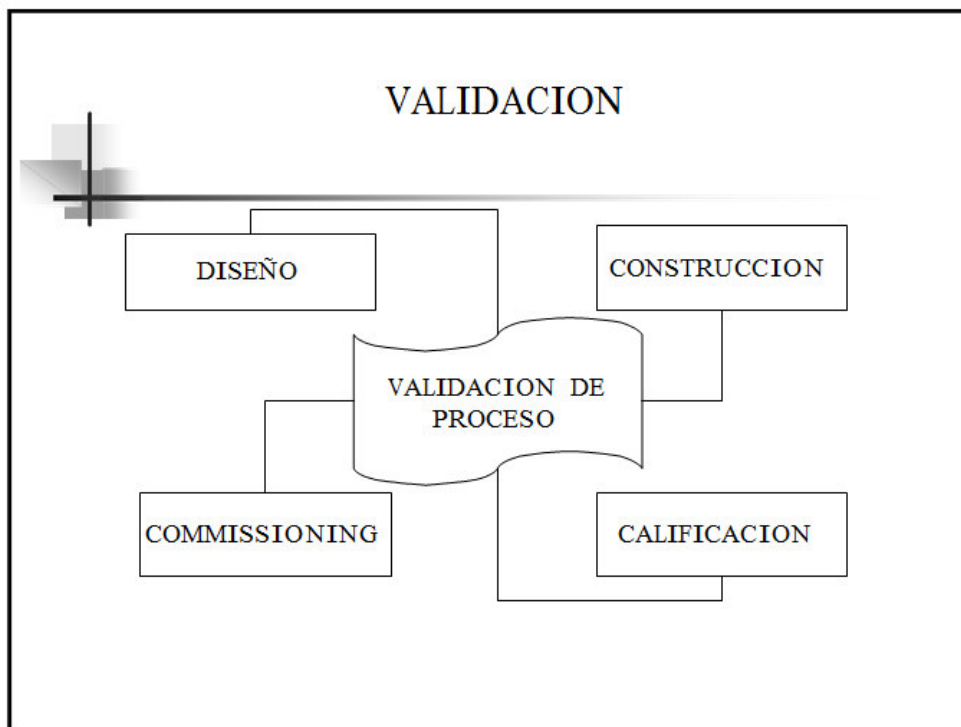


Figura 4.4, Evaluación de impacto, Buenas Prácticas de Ingeniería

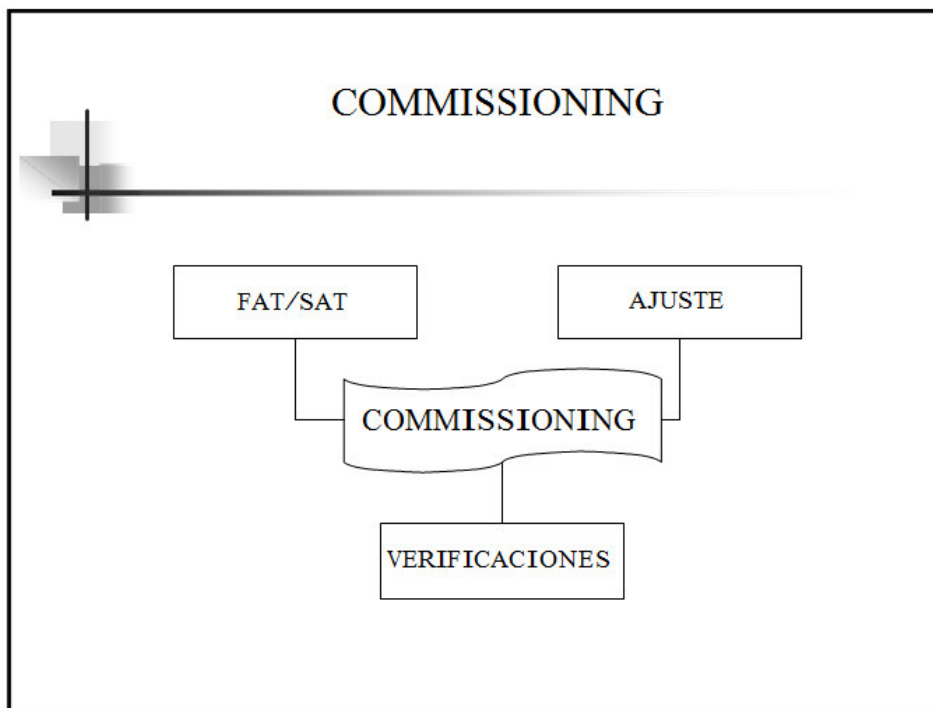


Figura 4.5, Evaluación de impacto, Buenas Prácticas de Ingeniería

#### 4.3.16.1 Commissioning Alcance y Estrategias

Commissioning aumenta las probabilidades de que un proyecto alcance las expectativas del cliente.

Commissioning aumenta las probabilidades de una validación exitosa.

Commissioning disminuye las probabilidades de reclamos legales, gastos de operación y reparaciones.

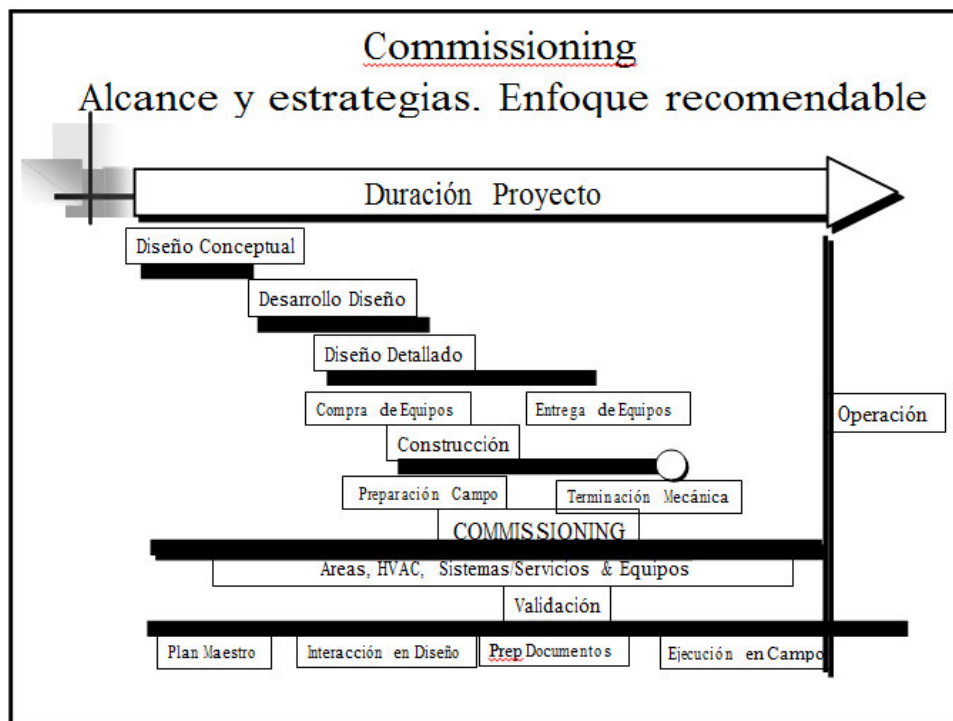


Figura 4.6, Commissioning alcance y estrategias durante el proyecto

#### 4.3.16.2 Commissioning Aprobaciones y cambios al Plan de commissioning

Plan de Commissioning:

Se desarrolla el primer borrador del plan el cual incluye:

- Itinerario estimado
- Requisitos de personal

- Requisitos de documentación
- Lista de posibles sistemas y verificaciones a considerar

#### **4.3.16.3 Commissioning Visión de sistemas**

EL PLAN DE COMMISSIONING DEBE INCLUIR LA DESCRIPCIÓN DE LOS EQUIPOS Y SISTEMAS A SER COMISIONADOS, ADEMÁS DE SUS LÍMITES DE OPERACIÓN, CONSIDERANDO UN ENFOQUE SISTÉMICO.

#### **4.3.16.4 Commissioning Roles y responsabilidades:**

#### **4.3.16.5 Líder de commissioning**

Normalmente el líder del c commissioning es el jefe de proyectos o ingeniero de proyectos.

#### **4.3.16.6 Actividades:**

Reunión de alcance de commissioning

Plan commissioning (fase diseño detallado)

Criterios de aceptación de diseño

Revisión de diseño

Especificaciones de commissioning

Documentación de contratistas

##### **4.3.16.6.1 Reunión de Alcance de Commissioning**

El líder de commissioning coordina la reunión para detallar las tareas y responsabilidades de los diferentes miembros del equipo.

Se presenta para revisión el borrador del plan de commissioning (fase de desarrollo de diseño).

#### **4.3.16.6.2 Plan de Commissioning:**

Se actualiza el borrador del plan, el cual incluye:

Lista de los sistemas y equipos a realizarse

Listas de pruebas a ser realizadas y los métodos de pruebas probables a ejecutarse

Se definen las responsabilidades de los diferentes equipos en más detalles

Se detallan los requisitos de documentación

Desarrollo de protocolos

Requisitos de capacitación

Itinerario revisado

#### **4.3.16.6.3 Revisión de diseño:**

El líder de commissioning revisa para identificar posibles problemas de operación de sistemas, mejoras en eficiencia de energía, preocupaciones de calidad ambiental, u otros problemas, dependiendo del alcance del commissioning y las necesidades del proyecto.

No aprueba el diseño, pero hace recomendaciones para facilitar el commissioning y operación.

Ejemplo: revisa el diseño para asegurarse que el equipo es accesible para mantenimiento y calibración.

#### **4.3.16.6.4 Especificaciones de Commissioning:**

Se incluyen necesidades para facilitar el commissioning como:

Instrumentación necesaria para lectura durante pruebas

Puntos de monitoreo adicionales

Puertos/entradas de pruebas

Materiales necesarios

Equipos de pruebas

Describir las responsabilidades de los contratistas para la

Realización de pruebas, documentación y capacitación.



#### **4.3.16.6.5 Documentación de contratistas:**

Revisa los documentos para asegurar consistencia con los requisitos de proyecto del cliente, requisito de prueba del commissioning y criterios de aceptación.

#### **4.3.16.6.6 Commissioning Inspección y Pruebas de Ejecución**

1. Plan Commissioning (fase construcción)
2. Reunión comienzo de commissioning
3. Registro de problemas
4. Revisión de entregables
5. Coordinación revisión de dibujos
6. Revisión cambios
7. Observaciones de construcción
8. Lista de verificaciones
9. Pruebas funcionales
10. Revisión Manuales/Adiestramientos
11. Informe Final Commissioning

#### **4.3.16.6.7 Revisión de entregas**

El líder de commissioning revisará toda la documentación entregada para cada uno de los equipos a recibir commissioning, y transmitirá comentarios al gerente de proyecto. El propósito de la revisión es asegurar que todos los requisitos y criterios de aceptación del cliente han sido considerados.

Previo a esta revisión se solicita una lista de:

- Procedimientos de instalación y puesta en marcha
- Información de los manuales de operación & Mantenimiento.
- Hojas de información técnica del equipo
- Dibujos y diagramas

- Otra información específica

#### **4.3.16.6.8 Lista de Verificaciones:**

Estas son llamadas de diferentes maneras:

Estas listas pretenden transferir la información de las especificaciones y los dibujos a los trabajadores en el campo/planta. Las listas se utilizan para asegurar que el equipo está instalado adecuadamente y listo para las pruebas funcionales.

#### **4.3.16.6.9 Inspecciones Previa a Entrega (PDI)**

Las inspecciones se utilizan para asegurar que el equipo está Instalado adecuadamente y listo para ser entregado al cliente para las pruebas funcionales.

Ejemplo Inspección Previa a la Entrega (PDI) de un sistema de HVAC:

- Información equipo:

Nombre

Tipo

Fabricante

Número de modelo

Número de serie

Número de identificación

Localización

Documentación disponible en planta:

Hojas de datos del fabricante

Documentos provistos

Manuales de operación y mantenimiento

Manual de instalación

Dibujos

Informe de Balanceo

Estrategias de sistema de control

- **Lista de Puntos a Inspeccionar:**

Armazón en buenas condiciones: no abolladuras, puertas seguras/ajustadas

Ductos propiamente sellados

Tuberías con soportes adecuados

Cargado el refrigerante adecuadamente

Nivel de aceite correcto

Todos los termostatos han sido instalados

Toda la instrumentación ha sido instalada

Sensores adecuadamente localizados y seguros

Aceptable las condiciones de ruido y vibración del ventilador de suministro de aire

Área del ventilador de suministro de aire limpia

Rotación del ventilador de suministro de aire correcta

Filtros limpios y correctamente instalados

- **Pruebas Funcionales:**

Estas pruebas tienen el propósito de documentar y verificar la operación adecuada del equipo y sistemas de acuerdo a las especificaciones, planes y cambios de órdenes.

Estas son desarrolladas por el líder de commissioning, en un formato similar a un protocolo o según requisitos del cliente, con la colaboración de los diferentes contratistas.

Estas son realizadas por representantes de los contratistas, grupo de commissioning y cliente, según aplique y sean planificados.

El equipo o sistema debe alcanzar los parámetros de diseño especificados durante todos los modos de operación, según plan de commissioning.

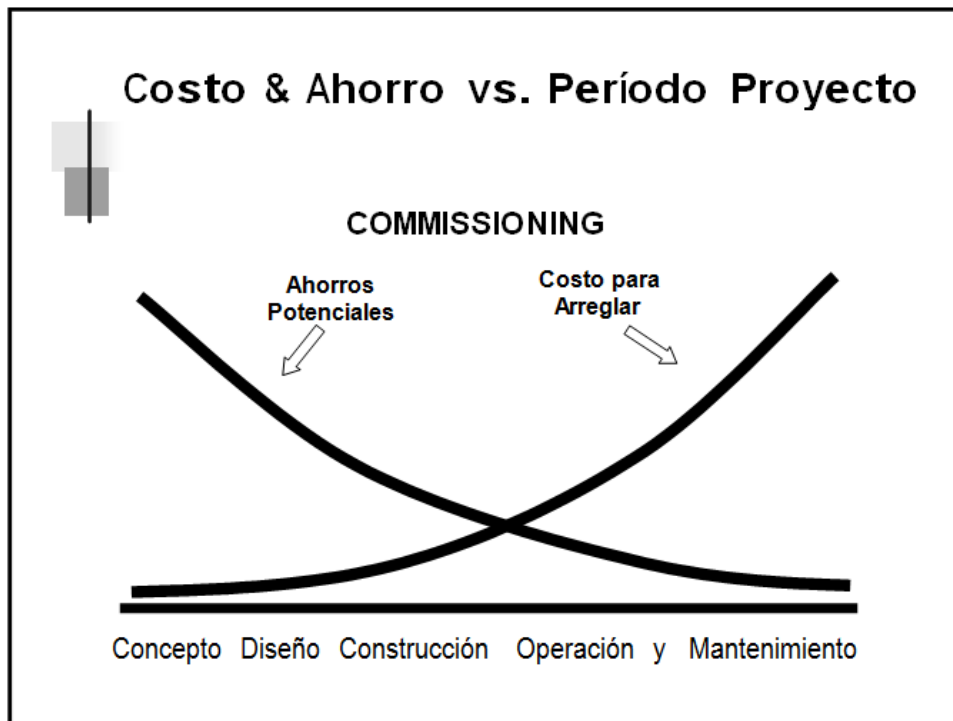


Figura 3.5, Commissioning costo y ahorros en el proyecto

#### 4.3.17 Commissioning acrecentado o detallado

Algunas actividades realizadas en el commissioning no necesitan repetirse durante la calificación.

Se pueden realizar actividades de commissioning que satisfagan los requisitos de calificación. A esto se le llama “Commissioning acrecentado”.

La documentación necesitará ser más detallada y probablemente con mayor número de pruebas.

ES IMPORTANTE RECORDAR QUE EL COMMISSIONING NUNCA REEMPLAZARA A LAS ACTIVIDADES DE CALIFICACIÓN.

## **4.3.18 Pruebas de Aceptación FAT y SAT**

### **4.3.18.1 “Factory Acceptance Test (FAT)”**

#### **Prueba de Aceptación en Fábrica**

Prueba documentada realizada en la LOCALIDAD DEL FABRICANTE que permite examinar el equipo/sistema, sus componentes físicamente y operacionalmente, la documentación y verificar las obligaciones según contrato.

Inspecciones y pruebas estáticas y/o dinámicas de sistemas, o componentes mayores de sistemas, que son realizadas en la fábrica donde fueron manufacturadas y que apoyan la calificación de este.

### **4.3.18.2 “Site Acceptance Test (SAT)”**

#### **Prueba de Aceptación en Planta**

Prueba documentada realizada en la donde el cliente que permite examinar el equipo/sistema, sus componentes físicamente y operacionalmente, la documentación y verificar los acuerdos del FAT.

Inspecciones y pruebas estáticas y/o dinámicas de sistemas, o componentes mayores de sistemas, que son realizadas donde serán finalmente instaladas y que apoyan la calificación de este.

### **4.3.18.3 Aplicaciones**

¿A quién o qué realizar un FAT o SAT?

- **Equipos:** (ejemplos)

Autoclaves

Hornos de Esterilización

Liofilizado

Lavadora de viales

- **Sistemas:** (ejemplos)

Línea de empaque  
Línea de llenado  
Generador de vapor limpio  
Destiladora de agua para inyección

#### **4.3.18.4 Propósito FAT / SAT**

**FAT.-** Asegurarnos antes de que sea muy tarde que el equipo/sistema está de acuerdo a las especificaciones y requisitos del cliente. Verificar que toda la documentación será provista.

**SAT.-** Asegurarnos que el equipo/sistema recibido está de acuerdo a las especificaciones y requisitos del cliente, incluyendo requisitos pedidos durante FAT. Verificar que toda la documentación ha sido provista.

#### **4.3.18.5 Desarrollo del FAT / SAT**

Establecer requisitos de FAT/SAT, esto debe ocurrir en la etapa de diseño o compra del equipo/sistema. Debe estar incluido en las especificaciones:

- Petición de FAT y/o SAT
- Responsabilidades
- Expectativas

##### **4.3.18.5.1 Constitución del equipo de trabajo**

Se debe formar un equipo de trabajo multidisciplinario en el que cada uno aporte sus conocimientos e ideas y realice el trabajo según su especialidad.

Debe estar compuesto por representantes del fabricante y cliente/usuario o representante de éste (contratista, consultor), debe incluir:

- Usuario (Producción, ingeniería)
- Ingeniería
- Validación y/o “Commissioning”

- Expertos del fabricante
- Definir responsabilidades :
- Es esencial que exista un responsable de coordinar a las diferentes personas implicadas, logrando que cada uno aporte retroalimentación, según su especialidad.
- En toda actividad colectiva, es esencial que quede definido QUIEN hace QUE y COMO.

#### **4.3.18.5.2 Plan / Protocolo / Prueba**

Este puede ser provisto por el fabricante o generado por el cliente.

Esta decisión depende de la calidad de documentación que provee el fabricante. Por lo cual es adecuado que en fases previas de órdenes de compra se evalúen estos requisitos que pueden ser un factor en la selección de proveedores. Incluye revisiones y aprobaciones:

- Propósito
- Alcance
- Responsabilidades
- Requisitos de Materiales
- Pruebas

#### **4.3.18.5.3 Estructura de Pruebas:**

- Identificación / Título
- Objetivo
- Metodología
- Criterio de Aceptación
- Hoja de Trabajo (Tabla con Resultados Obtenidos, Dictamen, Firmas/Fechas)
- Comentarios
- Realizado/Observado/Documentado por / Fecha
- Revisado por / Fecha

#### **4.3.18.5.4 Protocolo de pruebas de aceptación en fabrica-FAT**

##### **Verificación de Documentación**

Se verifica que todos los documentos necesarios para la operación, mantenimiento y soporte de validación están disponibles.

Comprobación de todas las certificaciones aplicables.

##### **4.3.18.5.5 Verificación Física**

Comprobar que el equipo/sistema tiene la configuración y dimensiones esperadas, que los materiales de construcción son los especificados, Inspección visual comprobando detalles de diseño'.

##### **4.3.18.5.6 Verificación de la Orden de Compra**

Se verifica con detalle todos los requisitos listados en la orden de compra; componentes, documentación, certificaciones, etc.

##### **4.3.18.5.7 Verificaciones Funcionales**

Ejemplos:

Verificación de la velocidad y la precisión de llenado en línea de llenado de viales.

Verificación de la identificación de componentes y un X % del cableado.

Comprobación general de operación del sistema automatizado o sistema de control.

##### **4.3.18.5.8 Finalización FAT**

Es importante al finalizar, luego de haber realizado todas las pruebas del protocolo se genere una lista de problemas a solucionar.

Esta lista debe incluir todos los trabajos y/o modificaciones que se deben realizar en el equipo antes de ser enviado al cliente.

Es esencial que representantes del fabricante y del cliente firmen el acuerdo



#### **4.3.18.5.9 Conclusiones del FAT:**

- Realizado en localidad del fabricante
- Pruebas limitadas
- Pruebas con SERVICIOS PROVISIONALES
- Se genera lista de problemas

#### **4.3.19 Protocolo pruebas de aceptación en sitio - SAT**

##### **Verificación de Documentación**

Se verifica que todos los documentos necesarios para la operación, mantenimiento y soporte de validación han sido recibidos con el equipo/sistema.

Comprobación de que todas las certificaciones aplicables han sido recibidas con el equipo/sistema.

##### **4.3.19.1 Verificación Física**

Comprobar que el equipo/sistema instalado en planta cumple con la configuración esperada

Que los materiales de construcción son los especificados

Inspección visual comprobando que el equipo/sistema no haya sufrido ningún daño durante el transporte e instalación.

##### **4.3.19.2 Verificación de la Orden de Compra**

Se verifica con detalle que todos los requisitos listados en la orden de compra; componentes, documentación, Certificaciones, etc., hayan sido recibidos como esperado.

#### **4.3.19.3 Verificaciones Funcionales: (ejemplo)**

Verificación de la velocidad y la precisión de llenado en línea de llenado de viales.

Comprobación operacional de los diferentes ciclos y la capacidad de alcanzar temperatura de esterilización en una autoclave.

Verificación de un X % de las alarmas críticas, según equipo/sistema.

Verificación de la identificación de componentes y un X % del cableado.

Comprobación de la operación adecuada del sistema automatizado o sistema de control.

#### **4.3.19.4 Finalización del SAT**

Es esencial que se realicen todas las pruebas del protocolo y se compruebe que todos los casos en lista de problemas han sido verificados y solucionados.

Es de suma importancia que algún representante del usuario se haya capacitado adecuadamente con un representante del fabricante.

#### **4.3.19.5 Conclusiones del SAT**

- Realizado en localidad del cliente
- Prueba ilimitadas
- Pruebas con SERVICIOS FINALES
- Se comprueba lista de problemas

El FAT / SAT se traduce en:

- Prevención: Ya que eliminamos antes los problemas que se producirán después
- Tranquilidad: Ya que el proceso está para cuando se requiere yo quiero, no cuando él quiere
- Seguridad: Ya que disponemos de toda la información y conocemos el sistema completo ANTES de empezar a validarlo y operarlo.

## 4.4 Nuevos enfoques de la BPM Farmacéutica

Las BPM se han visto enriquecidas con “nuevos enfoques”. Éstos deben entenderse como aquellos conceptos y prácticas que pueden corresponder a nuevas propuestas que apoyan a la función de aseguramiento de la calidad, o a conceptos y herramientas que aunque ya existían, se encontraban implícitos y no se les había reconocido su verdadera importancia. Un “nuevo enfoque” no necesariamente es un requerimiento de la guía de BPM. Sin embargo, según el estado del arte, se considera válido para lograr su adecuada implementación.

Aquí se han seleccionado como nuevos enfoques: las buenas prácticas de ingeniería, el desarrollo de productos, los programas de acciones correctivas y acciones preventivas, la gestión del riesgo en calidad, el control de procesos productivos en tiempo real y el nuevo modelo de sistema de gestión de la calidad para la industria farmacéutica. Ellos ofrecen valiosos aportes al trabajo diario que se desarrolla en una empresa farmacéutica, sea de índole administrativo u operativo, y permiten ejemplificar las prácticas que reflejan madurez conceptual dentro del contexto del aseguramiento de la calidad.

El direccionamiento acerca de los nuevos enfoques que apoyan a las BPM se observa claramente en algunos de los documentos que se han publicado sobre la materia a partir de 1992 y que provienen de organizaciones como la Conferencia Internacional de Armonización (ICH, por sus siglas en inglés), la Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés), la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Sociedad Internacional de Ingeniería Farmacéutica (ISPE, por sus siglas en inglés), entre otras.

El concepto de Buenas Prácticas de Ingeniería (BPI) o Good Engineering Practice (GEP) fue presentado por la ISPE a mediados del decenio del noventa pasado, como resultado de su trabajo conjunto con la FDA y representantes de la industria farmacéutica tanto de los Estados Unidos como de Europa. A la fecha, las BPI se encuentran en revisión con el objeto de incorporar comentarios, mejorar los apéndices y comparar el documento actual con documentos internacionales existentes. Aunque no

son exigencia de las BPM, su adopción dentro de los proyectos de diseño, construcción y puesta en marcha de equipos, instalaciones y sistemas que intervienen en la labor de producción en la industria farmacéutica, se considera fundamental en el cumplimiento de la calificación y la validación, dos de los requerimientos clave de las BPM.

Además de las prácticas de evaluación pormenorizada de los detalles técnicos propios de cada una de las etapas del ciclo de vida de un proyecto y de propender por lograr soluciones costo-beneficios, las BPI le proveen a una organización los elementos de juicio y el criterio requerido para decidir acerca del alcance de las labores de calificación y validación, así como la criticidad de los cambios que se efectúen según el sistema de interés sea de impacto directo, indirecto o sin impacto para la calidad de los productos farmacéuticos en los que interviene.

Asimismo, la evolución de las BPI ha propiciado el surgimiento de prácticas de trabajo apoyadas en las filosofías de calidad desde el diseño (QBD Quality by Design) y evaluación del riesgo en calidad. Así se ha acuñado el término “Diseño para el impacto”, para presentar una herramienta para la toma de decisiones durante la fase de diseño, la que obliga a valorar y a tomar conciencia del impacto del sistema en la operación desde el comienzo de su diseño. También se establece la revisión del diseño mejorado (EDR Enhanced Design Review), definida como una revisión documentada del diseño, en una etapa apropiada del proyecto, para verificar el cumplimiento de las expectativas operacionales y regulatorias. Unidas a los demás requerimientos de las BPI, estas dos prácticas tienen como objetivo fortalecer el trabajo de identificación de los problemas en una etapa temprana de un proyecto específico, mediante un proceso de revisión riguroso y estructurado, y no descubrirlos cuando la solución podría implicar retrasos y costos mayores.

Procurar cumplir las exigencias de BPM sin partir de bases sólidas en cuanto al diseño de los productos y sus procesos genera consecuencias de elevado costo desde diferentes puntos de vista. Por ejemplo, destacan las pérdidas económicas relacionadas con la inadecuada inversión de recursos en el intento por cumplir las exigencias de validación y la generación de datos e informaciones aparentemente aberrantes, que no

pueden ser ignorados. Sin duda todo esto causa retrocesos en cuanto a la credibilidad de los procesos de aseguramiento de la calidad dentro de una organización específica.

Así las cosas, un “nuevo enfoque” planteado a partir de conceptos implícitos a los que no se les había reconocido su importancia, es la conciencia que se ha desarrollado acerca de la labor de desarrollo de productos y procesos, así como de transferencia de la tecnología asociada, como actividades interdependientes y bases fundamentales para llevar a cabo la validación de procesos y lo que es más importante, para su mantenimiento en el trabajo cotidiano.

El adecuado desarrollo de productos y procesos no es una exigencia de la norma de BPM ni es un concepto de última generación en la industria farmacéutica. No obstante, hoy por hoy, gracias a la experiencia que se ha logrado con la implementación de la validación de procesos, no hay duda de su verdadero significado como elemento de apoyo de un sistema de aseguramiento de calidad fundamentado en las BPM. Constituye la fuente confiable de información técnica para tomar decisiones respecto a un producto específico y su proceso productivo y aporta elementos de juicio para diseñar acciones correctivas o preventivas, analizar quejas y reclamos y manejar resultados fuera de especificación, entre otras acciones.

En este sentido, se observa cómo la FDA destaca la actividad de desarrollo de productos en lo que ha denominado BPM farmacéuticas vigentes para el siglo XXI, publicado en septiembre de 2004. Asimismo, la ICH en noviembre de 2005 publicó la última versión del documento técnico Desarrollo farmacéutico, y en noviembre de 2007 su anexo, entendiendo esta labor como “una oportunidad para relacionar el conocimiento ganado a través de la aplicación de aproximaciones científicas y la gestión del riesgo en calidad, al desarrollo de un producto y su proceso de manufactura”. Además, ICH resalta la importancia de que los desarrollos de producto y de proceso se realicen de forma integrada aplicando la filosofía de gestión del riesgo y de QBD.

Sin duda, un valor agregado adicional de este trabajo de desarrollo de producto se encuentra en el soporte que brinda a los programas de capacitación y entrenamiento, especialmente del personal directamente involucrado con las labores de producción y control de la calidad. En este sentido, puede explicarse con evidencia, la importancia y

justificación de decisiones tales como el requerimiento de unas especificaciones de calidad particulares para una materia prima o la forma de trabajo específica que debe seguirse al realizar una operación unitaria determinada. A partir de este punto, puede surgir gran variedad de propuestas que enriquecen los programas de mejoramiento continuo asociados a la actividad de producción.

Aunque, como se ha discutido hasta ahora, los documentos de la FDA y de la ICH han rescatado la importancia de la etapa de desarrollo de producto como elemento clave de la validación de procesos productivos, su alcance no debe restringirse solamente a este campo. Debe entenderse que el desarrollo es una actividad neurálgica previa a cualquier tipo de validación. Es decir, igual importancia debe dársele al desarrollo de una metodología analítica, de un procedimiento de limpieza o de una aplicación computarizada que apoya a la actividad productiva.

Otro ejemplo de un “nuevo enfoque”, que podría considerarse implícito en el trabajo de aseguramiento de calidad, pero que la experiencia al respecto obligó a que en los últimos años adquiriera mayor relevancia, es el relacionado con el sistema de acciones correctivas y acciones preventivas (CAPA Corrective Action and Preventive Action System). La objetividad y congruencia con la que este sistema se estructura y que se materializa en un programa capa, es un reflejo de la adopción de una filosofía de investigación dentro de una organización, es decir, demuestra la apropiación del método científico como “estilo de vida” en todo nivel y como soporte del mejoramiento continuo. Por tanto, junto con los programas capa han adquirido particular importancia el manejo de los resultados fuera de especificación (OOS Out of Specification) y la Revisión Anual de Producto, RAP (APR Annual Product Review).

Con el propósito de apoyar a la industria farmacéutica en este tema, durante los últimos años se han desarrollado y divulgado metodologías para la adecuada implementación de los programas CAPA, el manejo de OOS y la realización de la RAP.

Las investigaciones de OOS, tanto de la fase I en laboratorio de análisis, como de la fase II en la que se revisa el proceso de producción, y si se considera pertinente, se realiza trabajo adicional de laboratorio, buscan de forma metódica establecer el impacto

de dichos OOS sobre la calidad del producto en estudio e identificar posibles consecuencias en lotes del mismo producto o de otros productos que hayan sido liberados previamente.

La adopción de esta práctica de aseguramiento de calidad en una empresa, lejos de ser vista como una autoincriminación por las fallas que se cometen, que es natural que se presenten, demuestra que dicha organización está dispuesta a aprender de sus errores, lo que constituye una de las pruebas contundentes de que se ha comprendido el significado del mejoramiento continuo. Lamentablemente, la mala interpretación de los alcances de un sistema de aseguramiento de la calidad ha llevado a considerarlo sinónimo de “cero defectos” o a que surjan dilemas éticos al momento de liberar un producto para su comercialización, apoyados, por ejemplo, en herramientas estadísticas para eliminar supuestos “datos aberrantes”, o a que se repitan ilimitadamente ensayos de control de calidad hasta lograr respuestas analíticas “convenientes”.

Por su parte, la RAP constituye una de varias estrategias disponibles para monitorear el desempeño de los procesos y la calidad de los productos. Su esencia se encuentra en el análisis de las tendencias de datos en cierto lapso, enriqueciendo de esta forma la práctica de aseguramiento de la calidad. Sobre ésta lógica, el hecho de que un producto cumpla permanentemente las especificaciones de calidad no es suficiente; en realidad es lo esperado. Lo importante es observar cómo se comporta ese cumplimiento dentro de la producción rutinaria. El oportuno descubrimiento de las tendencias, aun dentro de los rangos de aceptación establecidos por la empresa, permite identificar fuentes potenciales de falla para diseñar las medidas preventivas pertinentes. Sobre esta base es posible construir criterios racionales para determinar cambios en las especificaciones de los productos, establecer los períodos de revalidación de los procesos o de la recalibración de los instrumentos de medición, programar verdaderos mantenimientos preventivos de equipos o sistemas o realizar cambios críticos sin que éstos se conviertan en actividades traumáticas para la empresa.

Ahora bien, la RAP ofrece una visión integrada de cada uno de los aspectos inherentes a los productos, lo que permite identificar proyectos de optimización de las formulaciones y de los procesos, lo cual facilita además definir con claridad los

objetivos que se pretenden. La participación de diferentes dependencias de la organización, ya sea de forma directa o como apoyo, permite que además del conocimiento de las tendencias en producción y en aseguramiento de calidad, pueda enriquecerse el análisis con información proveniente, por ejemplo, de literatura científica acerca de las propiedades químicas, físicas o biológicas del producto, de actualizaciones técnicas respecto a su seguridad y eficacia, de reportes obtenidos en los estudios de fármaco vigilancia o de las experiencias de su comercialización.

Las dos herramientas anteriores, manejo de OOS y RAP, unidas a otras como las auditorías de calidad, evidencian la necesidad de un sistema para implementar acciones correctivas y preventivas, que se materializa en un programa CAPA. Dicho programa permite organizar las acciones que deben realizarse, definiendo objetivos que hay que alcanzar y asignando tiempos de cumplimiento y recursos para su puesta en marcha. A diferencia de otros programas que se estructuran dentro del contexto del sistema de aseguramiento de la calidad de una empresa, es recomendable que los tiempos previstos para su ejecución sean cortos (tres a seis meses), de manera que puedan controlarse oportunamente su avance y su estado de cumplimiento, que brinden flexibilidad para empezar proyectos que por circunstancias particulares requieran prioridad y, sobre todo, que demuestren que se cumplen de forma eficiente para darles respuesta a los problemas o decisiones que originaron su construcción y lograr así resultados tangibles que demuestren su utilidad.

Prever el riesgo en cualquier actividad es una actitud inherente al ser humano. En el campo del aseguramiento de la calidad para la industria farmacéutica se conocen y con frecuencia se aplican herramientas como el análisis causa-efecto, los árboles de decisión, los diagramas de flujo, las hojas de ruta y los mapas de proceso, entre otras. No obstante, en este artículo esta práctica se cataloga como un “nuevo enfoque”, puesto que en la actualidad su aplicación exige una visión de carácter gerencial fundamentada en el conocimiento de los aspectos técnicos y científicos asociados al objeto de estudio. Asimismo, la forma de pensar, la metodología de trabajo y la profundidad del análisis realizado son orientadas tanto por los principios de la escuela del pensamiento crítico en la que el arte de pensar se caracteriza por ser racional y reflexivo, como por la teoría y la práctica del método científico, en el que el método y el análisis son elementos



fundamentales.

Una evidencia del reconocimiento de que la gestión del riesgo en calidad es una herramienta clave para la implementación de los programas de BPM se dio en 2003, cuando la OMS, en su Informe Técnico No. 37 estableció, a manera de recomendación, las directrices para aplicar la metodología de Análisis de Riesgos y Detección de Puntos Críticos de Control (HACCP, Hazard Analysis and Critical Control Points) en el diseño, desarrollo, producción y utilización de los productos farmacéuticos.

Sin duda, esta herramienta fue un excelente punto de partida para la evaluación de riesgos. Sin embargo, en el campo farmacéutico se empleó como un instrumento netamente técnico para analizar procesos. Así pues, fruto de la experiencia de su implementación, surge una propuesta de manejo del riesgo en calidad en la que prima la visión gerencial que brinda un mayor alcance, proyección y efectividad al trabajo realizado. Dicha propuesta es presentada por la ICH en la Guía Tripartita ICH Q9: Gestión del Riesgo en Calidad. En ella, la gestión del riesgo en calidad se define como un medio proactivo para identificar y controlar ítems críticos para la calidad de los productos, teniendo como fin último la protección del paciente y se presentan diferentes herramientas operativas que pueden utilizarse en su adopción, dentro de las que destaca Failure Mode Effects Analysis (FMEA).

Hasta el momento se han discutido de forma independiente diferentes “nuevos enfoques”, lo que ha permitido subrayar la importancia de cada uno de ellos en el aseguramiento de la calidad de los productos farmacéuticos. No obstante, no es conveniente que su implementación sea realizada de forma independiente o aleatoria, puesto que en términos prácticos, todas buscan los mismos objetivos, a saber: proveer productos con los atributos de calidad apropiados, proteger a los consumidores y satisfacer los requerimientos tanto de las autoridades regulatorias como de la misma empresa.

En esencia, la ICH Q10 establece que el ciclo de vida de un producto, es decir, aquel que comienza en el desarrollo farmacéutico, continúa con la transferencia de tecnología y la manufactura rutinaria y finaliza cuando el producto es descontinuado,

debe convertirse en el eje central de aprendizaje para la empresa y como base para la retroalimentación del desarrollo farmacéutico y dar paso así a la innovación y al mejoramiento continuo tanto de los productos como de los procesos.

Como se ejemplificó previamente en el aparte destinado al análisis del desarrollo farmacéutico, cada una de las etapas de este ciclo constituye invaluable oportunidad para que la experiencia y el conocimiento en conjunto fortalezcan la función de aseguramiento de la calidad en una empresa. Asimismo, permite replantear el verdadero significado y el alcance del trabajo de validación de procesos. Si bien la validación provee la evidencia inicial de que el proceso entrega un producto de la calidad esperada, no hay duda de que a medida que se gana experiencia en la producción comercial pueden hacerse evidentes oportunidades de mejoramiento y optimización de los procesos. En este sentido, la validación de procesos no es sólo un evento en el tiempo, sino una actividad permanente. De la misma suerte, cuando un producto es discontinuado, el estudio juicioso de todo su historial permitirá extrapolar conocimiento para apoyar el aseguramiento de calidad de procesos de manufactura, sean éstos similares o no.

De otro lado, al igual que los SGC tradicionales, ICH Q10 acentúa la responsabilidad de la alta gerencia en la estructuración apropiada del sistema de garantía de calidad para la empresa y en el aseguramiento de su efectivo funcionamiento e identifica la definición de una política de calidad, la planeación de la calidad, la gestión de los recursos, el desarrollo del personal, la comunicación interna y la revisión permanente como los factores clave de éxito de la labor de gestión asociada.

De acuerdo con el SGCICH Q10, los elementos clave para garantizar el mejoramiento continuo del desempeño de los procesos y la calidad del producto son:

- Disponer de un sistema de monitoreo de la calidad del producto y del desempeño del proceso;
- Implementar un sistema capa;
- Establecer un sistema de gestión del cambio y
- Contar con herramientas para realizar la revisión administrativa de la calidad de los productos y el desempeño de los procesos. Como el lector notará, éstos

corresponden a la RAP, el manejo de resultados OOS y los programas CAPA, otros de los “nuevos enfoques” para los que son claros los aportes que ofrecen, puesto que ya han sido discutidos al detalle previamente.

# Capítulo V

## Instalación de equipos aplicando las buenas prácticas farmacéuticas BPM

Al día de hoy es innegable la importancia que tiene la validación en todas las actividades de cumplimiento en Buenas Prácticas de Fabricación.

Diariamente escuchamos nuevos conceptos y alcances y las entidades sanitarias son más exigentes día a día con respecto al tema.

Una de las principales preocupaciones de la industria farmacéutica es como demostrar que los equipos áreas o sistemas, sean instalados correctamente cumpliendo las regulaciones de la BPM.

### 5.1 Diseño del proyecto para Ambientes de Fabricación

#### 5.1.1 Consideraciones durante la fase de Diseño

- El diseño de plantas farmacéuticas es variado y complejo.
- No existe un diseño que pueda ser empleado para acomodar todos los requisitos de los productos farmacéuticos.
- El diseño está ligado en forma fundamental a una serie de factores derivados de la naturaleza del producto, tales como:
  - Forma farmacéutica (líquidos, sólidos, ungüentos)
  - Vía de administración; oral, parenteral, oftálmicos, tópica, etc.
  - Toxicidad de los compuestos empleados en la fabricación.
  - Capacidad del mercado de absorber los costos de construcción a corto, mediano y largo plazo
  - Riesgo económico derivado de condiciones políticas
  - Ciclo de vida del producto (fase de introducción, madurez, declive)
  - Requisitos de las autoridades sanitarias locales
  - Criterios generales no específicos, basados en nuevas tecnologías.
  - Criterios fijos basados en normas y leyes locales.

- Especificaciones de requerimientos de usuario
- Criterios de localización de la planta, Planeación de la planta y ambientales
- Definición final del proyecto
- Ejecución del proyecto

### 5.1.2 Definición de requerimientos

Esta fase se define la interface crítica entre los procesos y la planta farmacéutica, así como los alcances del proyecto.

### 5.1.3 Definición del Proceso

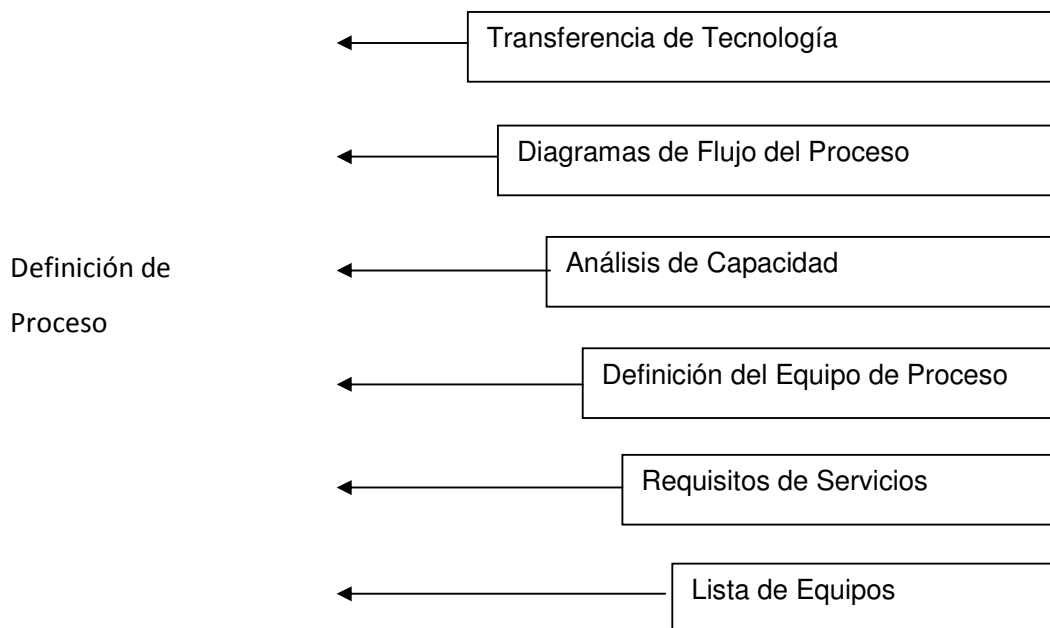


Figura 5,1, DEFINICION DE PROCESOS

FUENTE: Curso Como calificar áreas equipos y sistemas heredados y nuevos, TERRAFARMA ANDINA SRL, 20-06- 2009

## 5.1.4 Definición de la Planta

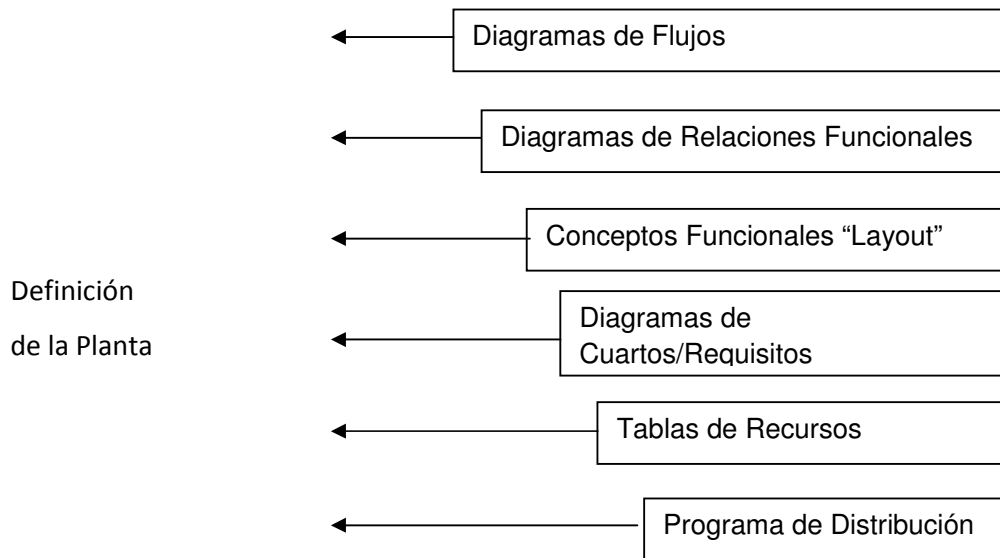


Figura 5,2, DEFINICION DE PLANTA

FUENTE: Curso Como calificar áreas equipos y sistemas heredados y nuevos, TERRAFARMA ANDINA SRL, 20-06- 2009



Figura 5,3 Ambientes de Fabricación BPM

Fuente: Curso como calificar áreas equipos y sistemas heredados y nuevos, TERRAFARMA ANDINA SRL, 20-06- 2009

# CONSIDERACIONES DURANTE LA FASE DE DISEÑO

## ORGANIZACION DEL PROYECTO

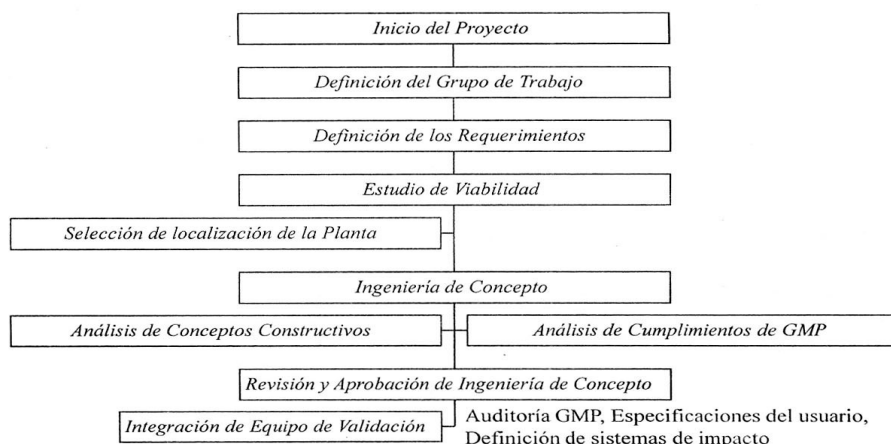


Figura 5,4 Organización del Proyecto

Fuente: Curso como calificar áreas equipos y sistemas heredados y nuevos, TERRAFARMA ANDINA SRL, 20-06- 2009

# CONSIDERACIONES DURANTE LA FASE DE DISEÑO

## ORGANIZACION DEL PROYECTO

(Cont.)

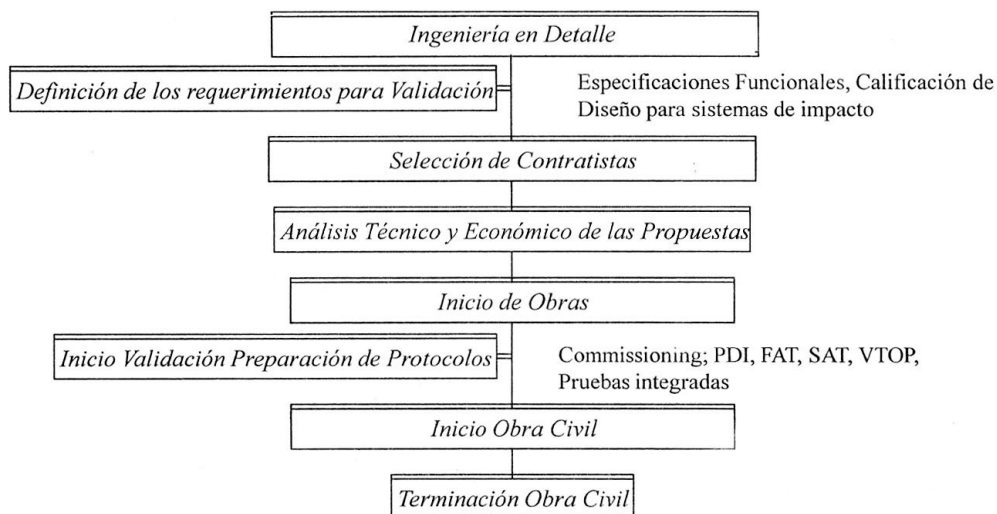


Figura 5,5 Organización del Proyecto

Fuente: Curso como calificar áreas equipos y sistemas heredados y nuevos, TERRAFARMA ANDINA SRL, 20-06- 2009

# CONSIDERACIONES DURANTE LA FASE DE DISEÑO

## ORGANIZACION DEL PROYECTO

(Cont.)

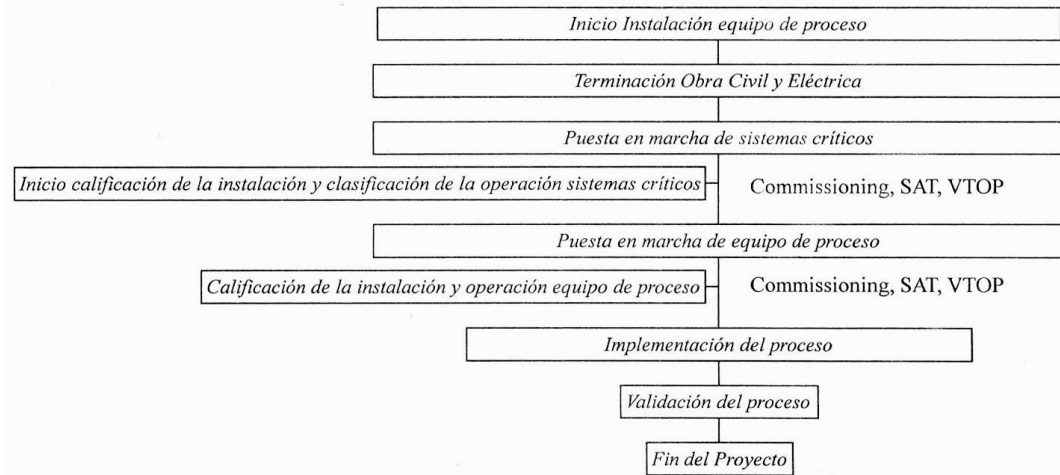


Figura 5,6 Organización del Proyecto

Fuente: Curso como calificar áreas equipos y sistemas heredados y nuevos, TERRAFARMA ANDINA SRL, 20-06- 2009

### 5.1.5 Diseño de Áreas funcionales

#### 5.1.5.1 Requerimientos arquitectónicos:

- Servicio, almacenaje
- Requerimientos de estacionamiento
- Requerimientos especiales de equipo
- Requerimiento del edificio (localización/orientación)
- Requerimientos de los servicios
- Requerimientos de HVAC
- Requerimientos especiales de ventilación



### 5.1.5.2 Acabado arquitectónico

#### **CFR 211, sección 211.42 - Aspectos de Diseño y Construcción**

Cualquier edificio u edificios utilizados para la manufactura, procesamiento, empaque y almacenamiento de un producto farmacéutico deben ser de un tamaño adecuado, localizado y construido de manera que las instalaciones se puedan mantener limpias y operar efectivamente.

.10. Proceso aséptico debe incluir:

Paredes, pisos y plafones de superficies lisas y duraderas que se puedan limpiar con facilidad.

#### **Código de Regulaciones Federales (CFR)**

211.63 Diseño. Tamaño. Localización del equipo.

El equipo que se utilice en la manufactura, procesamiento, embalaje o manejo de medicamentos será del diseño y tamaño adecuado y estará localizado adecuadamente para facilitar las operaciones de uso, limpieza y mantenimiento.

### **5.1.6 Diseño de áreas de fabricación en función a la flexibilidad y grado de exposición del producto al ambiente**

#### **5.1.6.1 Flexibilidad en el diseño:**

**Mono Producto.-** Poco Flexible, problema de contaminación limitados a áreas externas.

**MultiProducto con equipo dedicado.-** Flexibilidad limitada, contaminación posible entre áreas de producción

**MultiProducto.-** Flexible, Mayor riesgo de contaminación

### 5.1.6.2 Grado de exposición del producto al ambiente:

Sistemas cerrados

Sistemas abiertos

Sistemas intermitentes (a veces cerrado y a veces abierto)

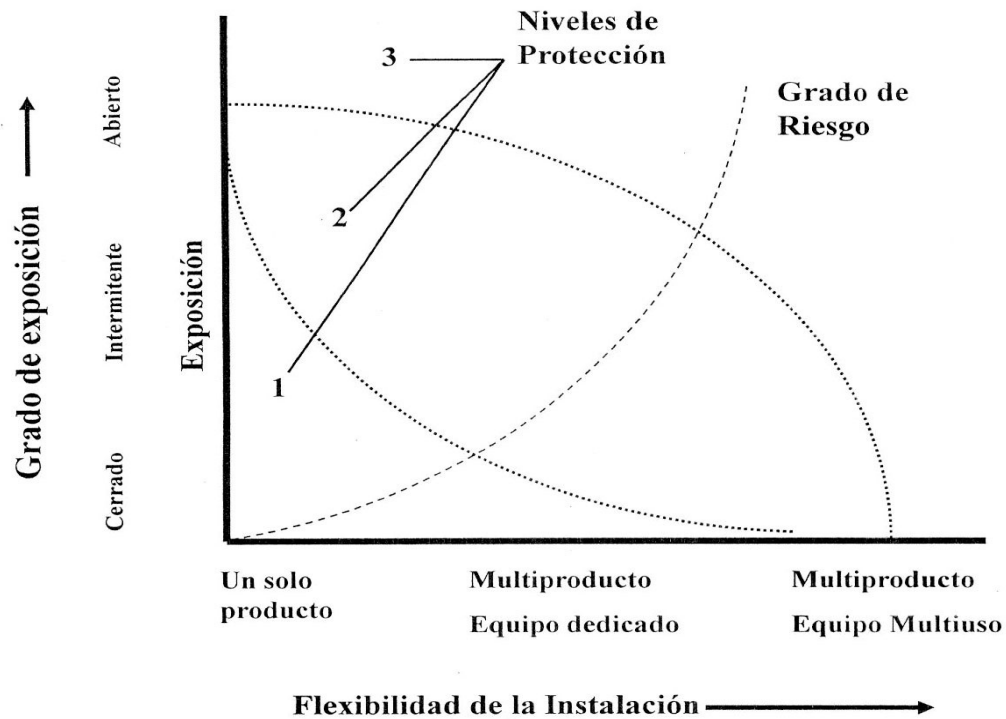
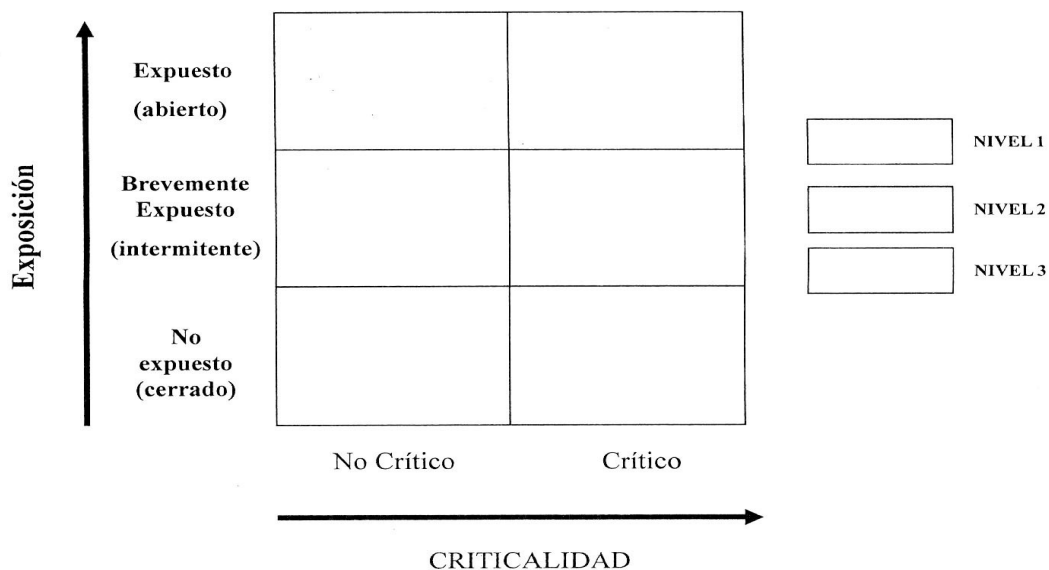


Figura 5,7 Flexibilidad de la instalación

Fuente: Curso como calificar áreas equipos y sistemas heredados y nuevos, TERRAFARMA ANDINA SRL, 20-06- 2009



**Figura 5,8 Grado de exposición del producto**

Fuente: Curso como calificar áreas equipos y sistemas heredados y nuevos, TERRAFARMA ANDINA SRL, 20-06- 2009

## 5.1.7 Zonificación de Áreas de Impacto de los equipos y sistemas

### 5.1.7.1 Concepto de zonas

- Las zonas de manufactura están clasificadas de acuerdo a su uso
- El flujo, tanto de personal como materiales, se alinean de acuerdo a este concepto. Van dirigidos desde lo más “sucio” a lo más “limpio”
- Especificación:
  - Materiales de construcción
  - Controles ambientales
  - Monitoreo
  - Uniforme de empleados

### 5.1.7.2 Requerimiento Vs Riesgo

## Requerimientos vs. Riesgo

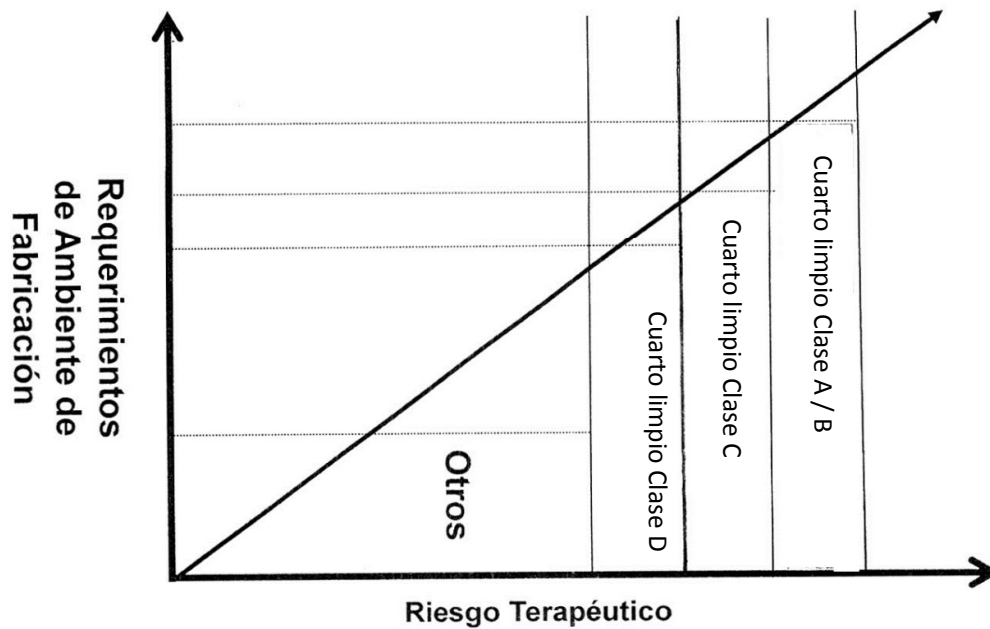
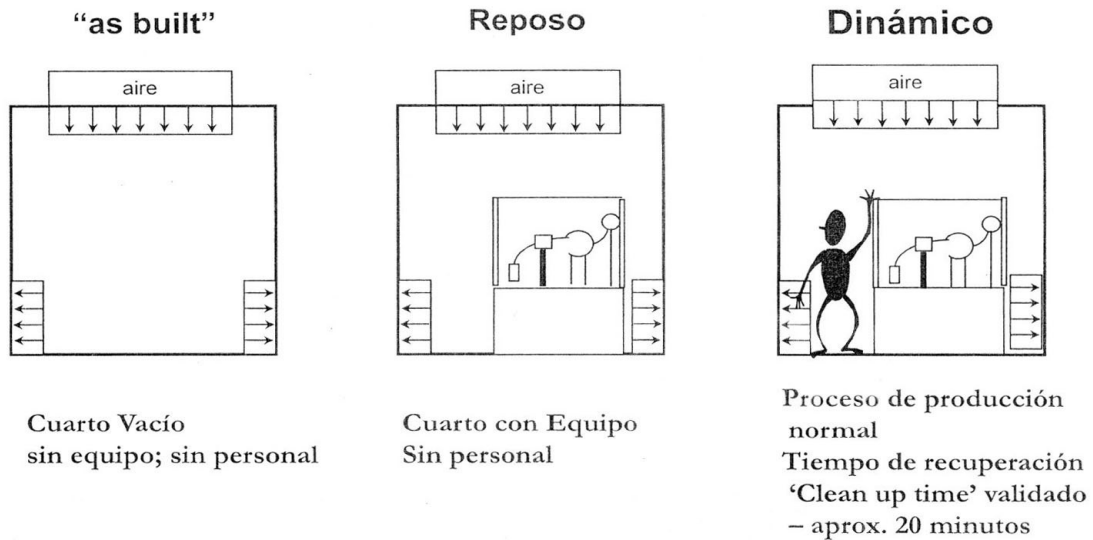


Figura 5,9 Grado de exposición del producto

Fuente: Curso como calificar áreas equipos y sistemas heredados y nuevos, TERRAFARMA ANDINA SRL, 20-06- 2009

### 5.1.7.3 Zonificación de áreas, impacto de los equipos y Sistemas

## ZONIFICACIÓN DE ÁREAS. IMPACTO DE LOS EQUIPOS Y SISTEMAS



**Figura 5,10 Zonificación de áreas, impacto de los equipos y sistemas**

Fuente: Curso como calificar áreas equipos y sistemas heredados y nuevos, TERRAFARMA ANDINA SRL, 20-06- 2009

## 5.2 Construcción de ambiente de fabricación

### 5.2.1 Consideraciones para una construcción:

Tipos de productos a fabricar

Niveles de producción y productividad

Mercados a servir desde la nueva planta

Localización preferencial para proyecto

Capital de inversión disponible

Tiempo propuesto para la construcción y puesta en marcha

Vida útil de la planta, costos propuestos para la calificación, validación de los equipos sistemas y procesos.

Reglamentación que se debe cumplir local e internacional.

Manejo y distribución de materiales automáticos, sistema de pesados automático en línea con celdas de carga.

Almacenaje y aprobación de materiales automático.

Muestreo y verificación automático de materiales en recepción.

Las plantas modernas requieren de la máxima flexibilidad, la flexibilidad tiene un costo alto al inicio, la automatización permite incrementar la flexibilidad, reproducibilidad de los procesos y disminuir los costos.

### **5.2.2 Motivos de una construcción**

A solicitud de uno de los socios de la empresa

Por estrategia comercial

Para ser más competitivos

Por causa de un accidente del personal

Por obstrucción al flujo de materiales o flujo de personal

Para mejorar la calidad del producto o productividad

Para aumentar la capacidad producción

Por acción correctiva de una no conformidad

Por observaciones de auditorías internas o externas DIGEMID.

## **5.3 Instalación de equipos**

Para la instalación de los equipos se debe trabajar con los planos de P&ID.

Un P&ID es lo que se define como un diagrama de tuberías e instrumentación (DTI) también conocido del idioma inglés como piping and instrumentation diagram / drawing (P&ID) y es un diagrama que muestra el flujo del proceso en las tuberías, así como los equipos instalados y el instrumental.

Estos diagramas están compuestos por una serie de símbolos que nos permitirán identificar todos los componentes que conforman un proceso, como tuberías, número de líneas de tubería y sus dimensiones, válvulas, controles, alarmas, equipos, niveles, presostatos, drenajes, purgas, bombas, etc.

El instrumento de símbolos standard utilizados en estos diagramas se basa generalmente en la Norma ISA S5.1. Sistemas de Instrumentación y Automatización de la sociedad.

Nos ubicamos en el plano (P&ID) del equipo e identificamos los suministros que pueden ser:

- Aire comprimido, Aire filtrado, Aire seco.
- Agua para inyectables, Agua Purificada, Agua blanda, Agua potable.
- Gases: oxígeno, nitrógeno, propano.
- Drenajes industriales.
- Energía eléctrica, alterna, continua, potencia eléctrica, consumo eléctrico.
- Protección de línea a tierra.

Con esta información técnica, se procede con los trabajos de instalación del equipo, todos materiales que se utilice en la instalación del equipo deben tener certificado de fabricación.

## **5.4 Calificación de Instalación de equipos, sistemas y ambientes de fabricación**

Las Buenas Prácticas de Ingeniería involucran instalaciones, sistemas, servicios y equipos incluyendo:

Que el diseño e instalación vayan acorde con las BPF y consideren aspectos de seguridad, salud, ambiente, ergonomía, operaciones y mantenimiento reconocidos por estándares internacionales.

Participación en los proyectos de personal competente y profesional.

Contar con documentación apropiada incluyendo aspectos de diseño, dibujos, manuales de operación, certificados, etc.

### **5.4.1 Sistemas de impacto**

Las Buenas Prácticas de Ingeniería hacen contribuciones significativas para el cumplimiento regulativo en la industria farmacéutica.

Cada empresa tendrá que clasificar sus entidades a evaluar de acuerdo a su impacto en el producto, proceso, ambiente y personal.

Dentro de estas clasificaciones, se incluyen:

- **Sistemas de impacto directo.** Sistemas que se espera que tengan un impacto directo en la calidad del producto. Son diseñados y comisionados de acuerdo a las BPI y además evaluados a través de los procesos tradicionales de Calificación. En algunos casos, estos sistemas, dependerán de los sistemas de "impacto indirecto" para su operación adecuada.
- **Sistemas de impacto indirecto.** Sistemas que se espera que no tengan un impacto directo en la calidad del producto. Son diseñados y comisionados de acuerdo a las BPI solamente.
- **Sistemas de no impacto o sin impacto.** Sistemas que se espera que no tengan un impacto directo ni indirecto en la calidad del producto. Son diseñados y comisionados de acuerdo a las BPI solamente.

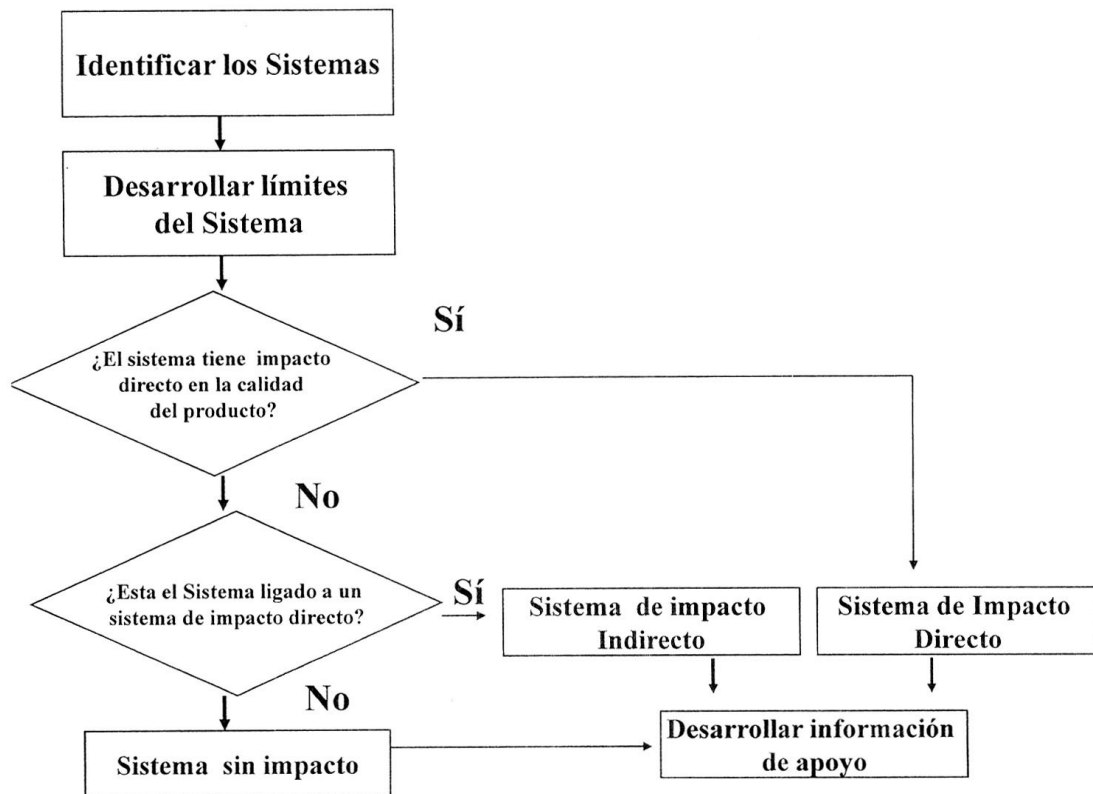


Figura 5,11 Sistemas de Impacto

Fuente: Curso como calificar áreas equipos y sistemas heredados y nuevos, TERRAFARMA ANDINA SRL, 20-06- 2009



## JERARQUIZACIÓN

¿Impacto Directo o Indirecto?

Estacionamiento
Elevadores
Aire Acondicionado para área de Oficinas
Sistema de Vapor de Planta
Aire Acondicionado para área de Manufactura
Automatización de Aire Acondicionado
Autoclave
Agua para Inyección

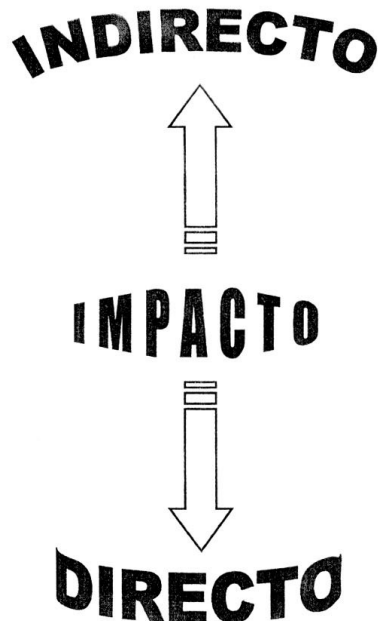


Figura 5,12 Jerarquización de los equipos y sistemas

Fuente: Curso como calificar áreas equipos y sistemas heredados y nuevos, TERRAFARMA ANDINA SRL, 20-06- 2009

### 5.4.2 Jerarquización

La aplicación de los siguientes criterios proporciona una indicación de que el sistema es de impacto directo:

- El sistema tiene contacto directo con el producto (calidad de aire)
- El sistema proporciona un excipiente, o produce un ingrediente o disolvente (por ejemplo, agua para inyección)
- El sistema es usado para limpiar o esterilizar (vapor limpio)
- El sistema mantiene el estatus del producto (nitrógeno)
- El sistema produce información que se usa para aprobar o rechazar el producto
- El sistema, es un sistema de control de proceso .

Adicionalmente, un componente, entre ellos un instrumento, se considera crítico si:

- Se usa para demostrar cumplimiento de un proceso registrado.
- El control del componente tiene un efecto directo en la calidad.
- La falla o alarma del componente tendrá efecto directo en la calidad del producto o eficacia.
- La información del componente se registra como parte de un batch record electrónico, información de liberación de lote u otra documentación relacionada con BPF.
- El componente tiene contacto directo con el producto o un componente del mismo.
- El componente controla elementos críticos de proceso que pueden afectar la calidad del producto sin verificación independiente del desempeño del sistema de control.
- El componente se usa para crear o mantener un estatus crítico de un sistema.
- Las prácticas de CALIFICACIÓN involucran:
  - Evaluación del impacto
  - Raciocinio para la calificación
  - Participación de la unidad de calidad
  - Revisión detallada de la documentación
  - Participación del usuario final
  - Pruebas y verificaciones adicionales

LAS BUENAS PRÁCTICAS DE CALIFICACIÓN TOMAN COMO BASE LOS CRITERIOS E INFORMACIÓN PROPORCIONADAS POR LAS BPI.

### **5.4.3 Documentación BPI**

Las BPI recomiendan que:

- Cada componente debe ser construido de acuerdo a las especificaciones aprobadas por el personal involucrado.
- Cada componente debe ser inspeccionado, probado y documentado por personal calificado.
- La documentación debe cubrir el diseño, fabricación, construcción, inspección y commissioning.

#### **4.4.4 Especificaciones de requerimientos de usuario-URS (User Requirements Specifications)**

- Define los aspectos principales para la ejecución del sistema (área, equipo, sistema)
- Describe lo que el sistema supone hacer. Usualmente lo escribe el usuario y puede tener ayuda de ingeniería y consultores
- Se envía a los proveedores
- Contiene un listado de necesidades esenciales y si es posible un listado de "deseos"

##### **Formato del URS:**

Los siguientes elementos deben de estar incluidos:

- Descripción del sistema
- Descripción de los parámetros críticos del proceso
- Criterio de aceptación
- Justificación del requisito
- Cómo y dónde se medirán los parámetros
- Número de revisión
- Firma de aprobación

#### **5.4.5 Especificaciones Funcionales-FRS (Functional Requirements Specifications)**

Describe en detalle de como ejecutará las funciones el sistema o equipo

- Usualmente la escribe el proveedor

##### **Contenido**

- Funciones requeridas: necesarias (Debe)
- Funciones deseadas (Quisiera)
- Restricciones de Diseño
- Requisitos de Función
- Velocidad, temperatura, etc.
- Criterio de aceptación y validación

## Aplicación de las especificaciones funcionales y el modelo “V”

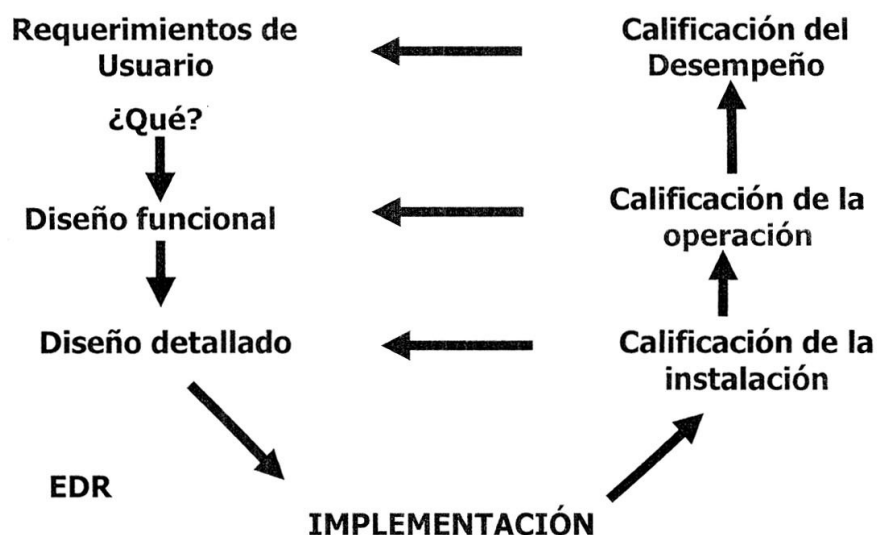


Figura 5,13 Aplicación de las especificaciones modelo en v

Fuente: Curso como calificar áreas equipos y sistemas heredados y nuevos, TERRAFARMA ANDINA SRL, 20-06- 2009

### 5.4.6 Consideraciones durante la adquisición

- Contar con ERU.
- Contar con EF
- Tener al proveedor calificado.
- No guiarse solo por catálogos.
- Tratar de gestionar las pruebas FAT, SAT, PDI (Pre delivery Inspection).
- Evaluar Currículum del proveedor.
- Realizar un análisis costo-beneficio.
- Que entregables se tendrán, así como la capacitación que se recibirá.
- Criterios de cumplimiento de Commissioning y calificación a nivel documental y operacional.

- Necesidades ambientales del proceso (HVAC)
  - Partículas
  - Humedad relativa
  - Temperatura
  - Presión diferencial
  - Cambios de aire por hora
  - Luz

#### **5.4.7 El concepto del Ciclo de vida**

Las actividades relacionadas en la validación se consideran bajo el concepto de un ciclo de vida. En este enfoque, el ciclo de vida considera las siguientes etapas:

- Detección de necesidades.
- Definición de especificaciones.
- Elaboración de protocolos.
- Revisión y aprobación de protocolos.
- Ejecución de actividades.
- Colección de información.
- Reporte de resultados.
- Pruebas (actividades de calificación de instalación, operación y desempeño).
- Uso y mantenimiento.
- Retiro (Decommissioning).
- Establecimiento de la nueva entidad y reinicio del nuevo ciclo.

Como se observa, el trabajo de validación es una actividad continua que debe ir acorde a todas las necesidades de crecimiento de las empresas, los cambios normativos y las variantes propias a la naturaleza de los procesos y eficiencia de equipos

## CICLO DE VIDA

### Fases

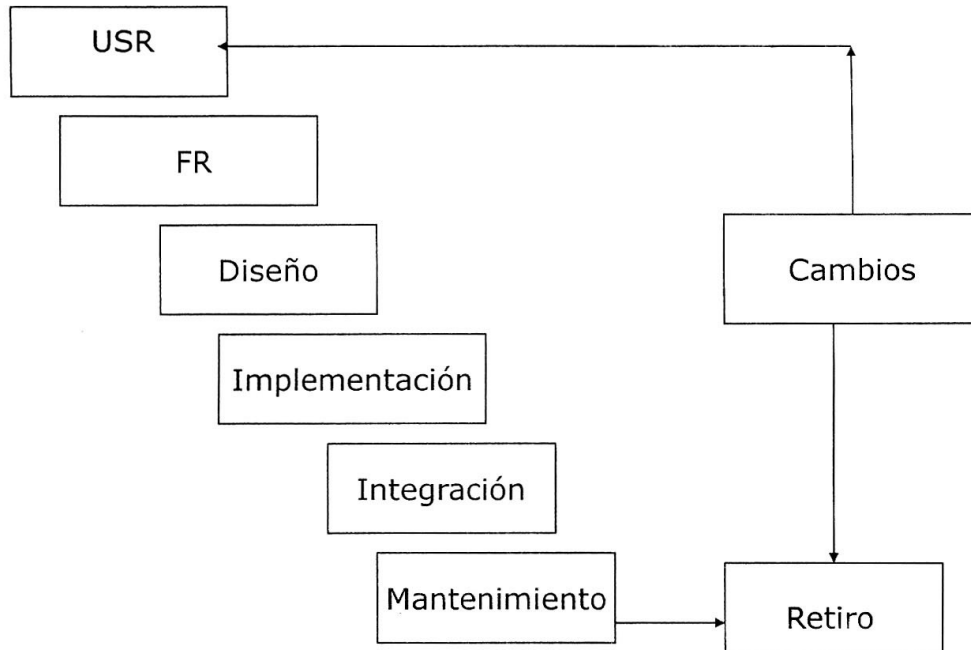


Figura 5,14 Concepto ciclo de vida

Fuente: Curso como calificar áreas equipos y sistemas heredados y nuevos, TERRAFARMA ANDINA SRL, 20-06- 2009

### 5.4.8 Comisionamiento - Commissioning

- Un proceso sistemático para ASEGURARSE que los sistemas de la planta (áreas, sistemas y equipos) están diseñados, instalados, verificados funcionalmente y son capaces de ser operados y mantenidos de acuerdo a las necesidades operacionales del cliente/usuario.
- Se comisionan las áreas, equipos y sistemas que tiene impacto indirecto, directo y sin impacto en la calidad del producto.
- Se comisionan solo entidades nuevas.
- Se comisionan inicialmente y se verifican periódicamente de acuerdo a las políticas establecidas.

# Costo & Ahorro vs. Período Proyecto

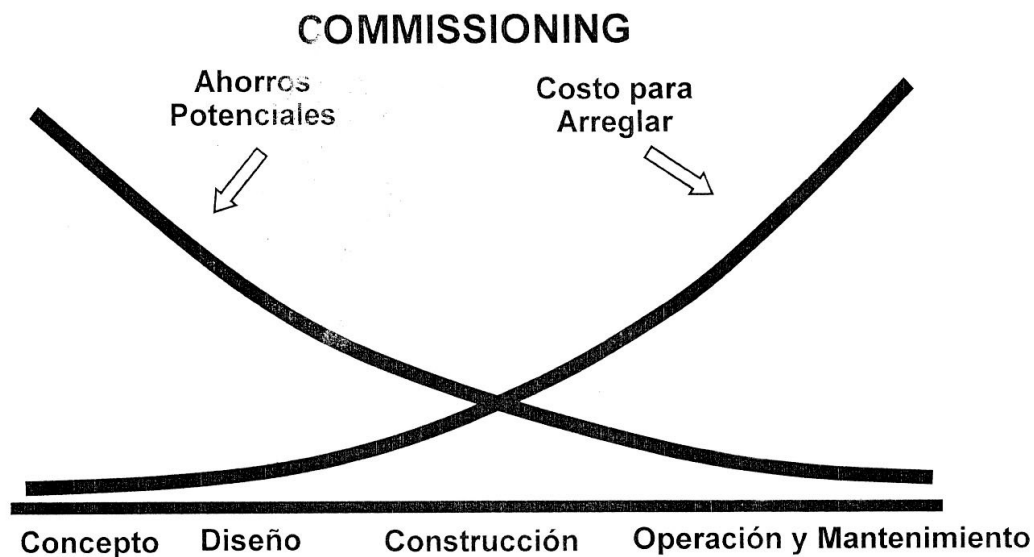


Figura 5,15 costos y ahorros en comisionamiento

Fuente: Curso como calificar áreas equipos y sistemas heredados y nuevos, TERRAFARMA ANDINA SRL, 20-06- 2009

## 5.4.8.1 Commissioning acrecentado o detallado (Enhanced commissioning)

Algunas actividades realizadas en el commissioning no necesitan repetirse durante la calificación.

Si es posible hacer actividades de commissioning que satisfagan los requisitos de calificación. A esto se le llama "Commissioning acrecentado".

La documentación necesitará ser más detallada y probablemente con mayor número de pruebas.

ES IMPORTANTE RECORDAR QUE EL COMMISSIONING NUNCA REEMPLAZARA A LAS ACTIVIDADES DE CALIFICACIÓN.

#### **5.4.8.2 Retiro - Decommissioning**

El retiro de un sistema conlleva:

- Control de cambio
- Eliminar de programa de mantenimiento y calibración
- Retener documentación de producción y validación hasta 5 años después de la fecha de expiración del último lote manufacturado con el sistema.
- Se aplica cuando la entidad ya es causante de no conformidades. En equipos, un indicativo es una baja efectividad total del equipo (OEE).

#### **5.4.9 Definiciones de FAT'S / SAT'S**

- **Pruebas de Aceptación en la Fábrica(FAT):**

Inspecciones y pruebas estáticas y/o dinámicas de sistemas, o componentes mayores de sistemas, que son realizadas en la fábrica donde fueron manufacturadas y que apoyan la calificación de este.

- **Pruebas de Aceptación en Sitio (SAT):**

Inspecciones y pruebas estáticas y/o dinámicas de sistemas, o componentes mayores de sistemas, que son realizadas donde serán finalmente instaladas y que apoyan la calificación de este.

#### **5.4.10 Calificación de la instalación - IQ**

- La Calificación de Instalación (IQ) se define como: Una verificación documentada de que las instalaciones, sistemas y equipos cumplen con las especificaciones de diseño y que están instalados en forma adecuada para su uso.
- La IQ se realizará en instalaciones, sistemas y equipo nuevos, modificados ó heredados.
- La IQ incluirá la verificación física y documental de los mismos.
- El equipo y/o sistema cumplirá con las especificaciones de requerimientos de usuario y de diseño de acuerdo a la función de la entidad evaluada, podrán incluir entre ellos:



- Requisitos documentales:
- Orden de compra
- Factura.
- Manual del proveedor con requisitos de instalación, operación. Empieza, mantenimiento y calibración de instrumentos que forman parte del equipo o sistema.
- Certificado de materiales de construcción.
- Certificados de calibración de los instrumentos que forman parte del equipo o sistema.
- Lista de repuestos.
- Lista de lubricantes.
- Lista de componentes mayores o críticos, incluyendo sistemas de cómputo que formen parte del equipo o sistema.
- Lista de puntos de uso.
- Procedimiento Estándar de Operación o Instructivos internos con requisitos de instalación, operación, limpieza, mantenimiento y calibración de instrumentos que forman parte del equipo o sistema.
- Isométricos.
- Certificados de filtros (si aplica).
- Diagrama de componentes mayores.
- Especificaciones de accesorios.
- Reportes de pruebas hechas por el proveedor (pasivación, hidrostáticas, integridad), sobre todo aplicables para el caso de sistemas.
- Para el caso de entidades modificadas, a su vez tendrán que incluir historial de cambios y fallas.
- Para entidades heredadas, adicionalmente tendrán que incluir registros de limpieza, mantenimiento, operación y calibración (de los instrumentos).
- La entidad está identificada de acuerdo a procedimiento y a una lista oficial de equipos.
- La entidad no presenta evidencia física de daño en alguno de sus componentes.
- Sus componentes son de materiales de construcción adecuados, sin rayaduras, roturas u otro defecto que afecte su funcionamiento. Limpios. Identificado cuando aplique.
- Todos los componentes principales se encuentran en su lugar.

- El diseño de la entidad facilita su limpieza.
- El diseño de la entidad facilita su mantenimiento.
- El diseño de la entidad facilita su operación.
- Todos los componentes internos de la están protegidos, no expuestos al ambiente.
- Cada protocolo en particular presentará sus propias características sobre todo en los componentes, ya que estos varían por la naturaleza de cada entidad.
- La calificación de la instalación es la más difícil de cumplir, sobre todo por la recopilación documental que involucra.

#### **5.4.11 Calificación de la operación– OQ**

- La Calificación de la Operación (OQ) se define como: Una verificación documentada de que las instalaciones, sistemas y equipos funcionan en forma adecuada de acuerdo a los parámetros de operación con base en el diseño.
- El "OQ" es implementado luego que el equipo ha sido puesto en marcha o autorizado.

#### **5.4.12 Calificación del desempeño– PQ**

- La Calificación del Desempeño o Funcional (PQ) se define como: Una verificación documentada de que las instalaciones, sistemas y equipos, se desempeñan en forma adecuada de acuerdo a los parámetros específicos del proceso en el que serán utilizados.
- La PQ para el caso de Equipos y Sistemas incluirá al menos:  
Pruebas que han sido desarrolladas para demostrar que el equipo y los sistemas se desempeñan de acuerdo a los parámetros y especificaciones de los procesos y productos específicos.

## **5.5 Validación de procesos de fabricación**

Es la etapa final del proyecto, esto se realiza cuando se haya superado todas las pruebas de aceptación y se tenga calificado los equipos, sistemas y ambientes de fabricación.

El proceso de validación contribuye significativamente a garantizar la calidad de los medicamentos.

El principio básico de garantía de la calidad, es que un MEDICAMENTO debe ser apto para su uso, se debe cumplir las condiciones de calidad, seguridad y eficacia.

En resumen las regulaciones requieren que los procesos de fabricación se diseñen y se controlen para asegurar que los materiales en proceso y el producto terminado cumplan los requerimientos de calidad predeterminados.

### **5.5.1 Reportes de validación**

- Se preparará un reporte que haga referencia cruzada a su protocolo. El contenido del reporte será al menos el siguiente:
- Resultados obtenidos y el análisis de los mismos.
- No conformidades detectadas. Incluyendo su investigación y conclusiones necesarias.
- Sugerencias.
- Dictamen.
- Fecha de próxima revalidación o recalificación.
- Hoja de firmas.
- Anexos. Gráficas o tablas de resultados, fotografías de ejecución de las pruebas, certificados de calibración de los instrumentos.

### **5.5.2 Administración de no conformidades**

- Hacer referencia
- Describirla
- Claramente

- Detalladamente
- Investigarla
- Tomar una resolución
- Aplicar CAPA
- Mantener evidencia documental
- Demostrar eficiencia.

### **5.5.3 Acciones correctivas y Acciones preventivas**

Las agencias regulatorias esperan:

- Que se implementen y documenten cambios que se han hecho para corregir v/o prevenir problemas identificados de calidad.
- Que se cuente con un programa de seguimiento de acciones correctivas y preventivas.
- Que se demuestre su eficiencia.
- Que haya un compromiso real.
- Desarrollar un plan.
- Corregir a nivel de sistema.
- Justificación de la acción correctiva debe ser lógica, científicamente fundamentada y completa.
- La acción correctiva debe ser tan extensa como el problema.

### **5.5.4 Asignación de responsabilidades**

- Hay otras consideraciones bajo enroque multidisciplinario.
- Aprovechar la experiencia de cada área.
- Todos tienen aporte de valor durante las actividades de validación, documentación y mantenimiento.
- Generar matrices de responsabilidades.
- Deben quedar plasmadas en PHOS.
- Debe quedar en el PMY y en las descripciones depuesto.
- Deben actualizarse. Todos deben participar.

- Hay que sensibilizar al personal.

## 5.6 El nuevo concepto internacional de verificación

El nuevo concepto es empujado por la generación de:

- ICH Q 8, Desarrollo farmacéutico (noviembre del 2005)
- ICH Q 9, Administración del riesgo (noviembre del 2005)
- ICH Q 10, Sistemas de calidad (junio del 2008)
- ASTM E2500: Estándar para la especificación, diseño y verificación de los equipos y sistemas de manufactura farmacéuticos y bio farmacéuticos (mayo 2007)



Figura 5,13 Aplicación de las especificaciones modelo en v

Fuente: Curso como calificar áreas equipos y sistemas heredados y nuevos, TERRAFARMA ANDINA SRL, 20-06- 2009

- Debe definirse el enfoque sistemático para verificar que los requerimientos de manufactura, actuando solos y en combinación son adecuados para su uso, han sido instalados adecuadamente y están operando correctamente.
- El enfoque debe estar documentado.
- La extensión de la verificación y el nivel de detalle de documentación debe basarse en el riesgo hacia el producto y hacia la calidad del paciente, complejidad y la innovación del sistema de manufactura.
- Más flexibilidad.- La empresa determina la metodología.
- Enfoque basado en el riesgo y en la ciencia.
- Roles adecuados de Subject Matter Experts.
- Concepto tradicional. Consiste en realizar estudios de calificación a través de protocolos IQ, OQ y PQ
- Nuevo enfoque. Los SME deben confirmar que todos los criterios de aceptación se han cumplido y que son adecuados para su uso. Esto debe estar documentado y debe incluir revisiones de los resultados incluyendo cualquier no conformidad.

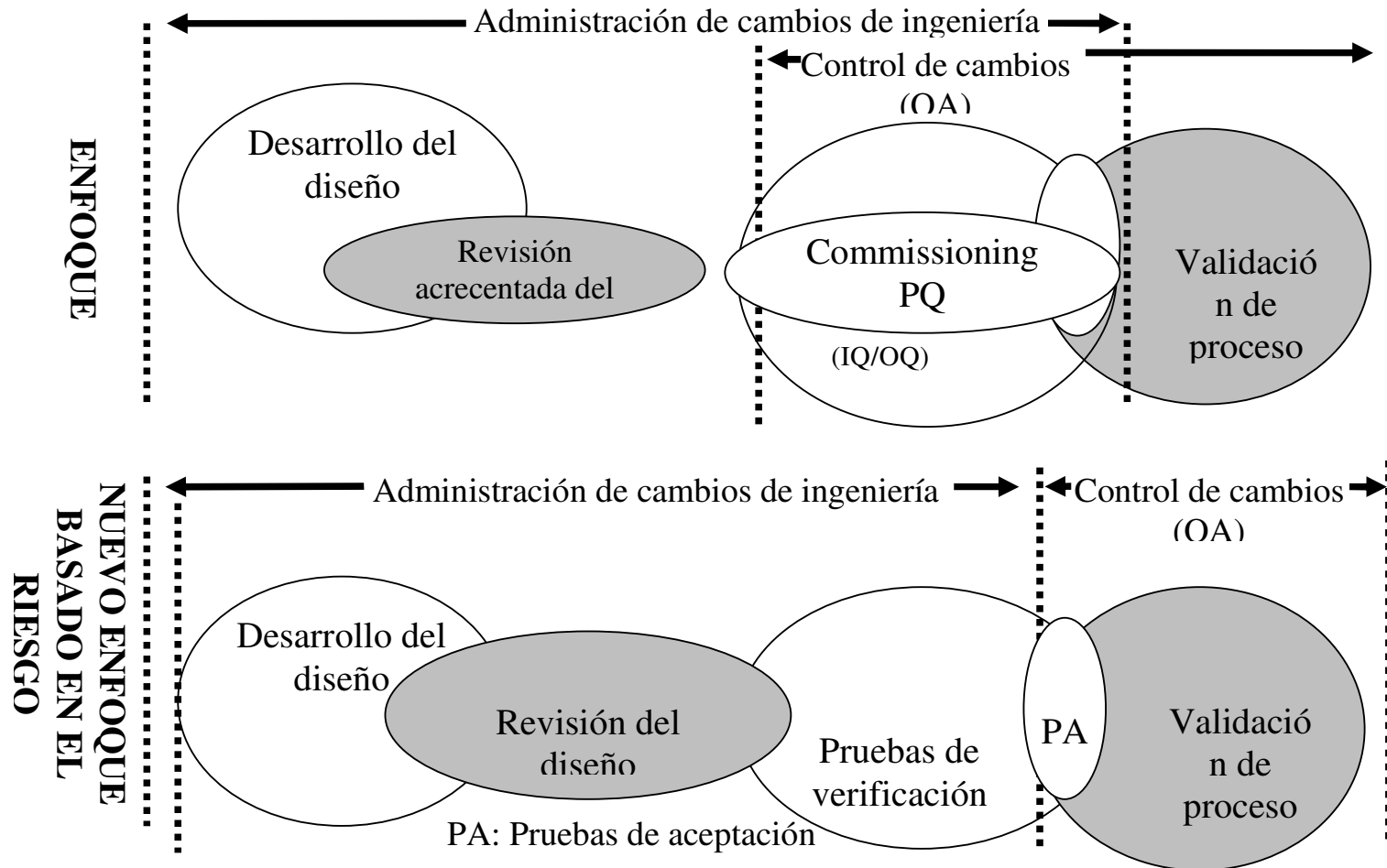


Figura 5,13 Nuevo enfoque basado en Riesgo  
Fuente: Curso como calificar áreas equipos y sistemas heredados y nuevos, TERRAFARMA ANDINA SRL, 20-06- 2009

# Capítulo VI

## Conclusiones y Recomendaciones

### 6.1 Conclusiones

1. Las instalaciones de los equipos, sistemas y áreas nuevas no garantizan que se cumpla con la GMP, para que se cumpla es indispensables las calificaciones y las validaciones de los mismos.
2. Para lograr el éxito de las instalaciones de equipos, sistemas y áreas con las BPM, se debe tener capacitado al personal, ¿Quién compra, Quien Diseña, Quien Opera, Quien mantiene?
3. Las BPI, contribuyen a las BPM para se realicen la correcta instalación de los equipos, sistemas y áreas de fabricación.
4. Las órdenes de compra para los equipos y sistema, siempre debe ir anexados con los requerimientos de usuario URS, en el cual debe incluir los protocolos de calificación DQ, IQ, OQ, PQ, y las pruebas FAT, SAT, así como los manuales de mantenimiento y manuales de operación, esta documentación es muy importante para dar inicio a la instalación, calificación y la validación de los equipos y sistemas.
5. Se presentó la metodología, para contar con la herramienta adecuada, para dar respuestas del mercado y que la Alta Dirección pueda tomar la decisión en compra de nuevos equipos incrementando su volumen de producción bajo el enfoque de las BPM.
6. Se concluye que tener los equipos correctamente instalados con BPM, facilitara las calificaciones de los equipos y las validaciones de los procesos productivos y por consiguiente el aseguramiento de la calidad de los productos farmacéuticos.



## **6.2 Recomendaciones**

1. Los materiales utilizados en las instalaciones de los servicios: aire acondicionado, aire comprimido, agua para inyectables, gas propano, gas nitrógeno, gas oxígeno, deben ser de buena calidad y deben ser certificados por el fabricante.
2. Siempre se debe trabajar con proveedores calificados con experiencia, para que sea una herramienta provechosa y no incurrir en gastos innecesarios.
3. Preparar un cronograma de ejecución, y exigir a los proveedores con penalizaciones, el cumplimiento de los trabajos en los plazos establecidos.
4. Trabajar con el manual de BPM de la DIGEMID
5. Revisar las guías de inspección BPM de la DIGEMID
6. Revisar el informe 32 de Organización Mundial de Salud OMS
7. Revisar la guía de ISPE COMMISSIONING AND QUALIFICATION volumen 5
8. Revisar las normas ISO 14971 Administración del Riesgo

# Bibliografía

- 1.- Manual de la Buenas Prácticas de Manufactura Farmacéuticas BPM de DIGEMID  
- <http://www.digemid.minsa.gob.pe/home.asp>
- 2.- Curso de Buenas Práctica de ingeniería farmacéutica, basado en las recomendaciones de la ISPE, organizado por LATFAR INTERNATIONAL CONSULTING, 14,15, y 16 Agosto 2014.
- 3.-Curso de ¿Cómo calificar áreas equipos y sistemas heredados y nuevos?, Organizado por TERRA FARMA ANDINA SRL, 18,19 y 20 DE Junio del 2009.
- 4.- Curso de Internacional Diseño Construcción y Calificación de Salas Limpias, organizado por LAFAR INTERNATIONAL CONSULTING, Septiembre de 2014
- 5.- Análisis Económico de Medifarma SA -  
<http://es.scribd.com/doc/226534425/Avance-Ti-Medifarma-2-1>
- 6.- [http://www.ispe.org/index.php?ci\\_id=2670#sthash.ruAB9aU3.dpuf](http://www.ispe.org/index.php?ci_id=2670#sthash.ruAB9aU3.dpuf)
- 7.- [http://www.ciencias.unal.edu.co/unciencias/data-file/farmacia/revista/V38N1\\_04\\_BPM.pdf](http://www.ciencias.unal.edu.co/unciencias/data-file/farmacia/revista/V38N1_04_BPM.pdf)
- 8.- <http://www.fda.gov>/U.S. Food and Drug Administration
- 9.- <http://www.who.int/en/> Organización Mundial de Salud
- 10.-<http://www.ispe.org>/Society International Pharmaceutical Engineering

## Anexo 1

### Lista de productos Medifarma SA

#### Línea Medifarma

##### Analgésicos Antiinflamatorios:



**DOLOFARMALAN 75 mg / 3 mL  
Solución Inyectable**  
N-20123  
Diclofenaco Sódico



**DOLOFARMALAN FORTE Tableta  
Recubierta**  
N-19971  
Diclofenaco Sódico, Paracetamol



**DOLOFARMALAN 25 Tableta  
Recubierta**  
N-20023  
Diclofenaco Sódico, Paracetamol



**DOLOMAX 200 mg Tableta**  
N-24003  
Ibuprofeno

##### Antihistamínicos/Corticoides:



**ALERGIPLUS 2,5 mg/5 mL Solución  
Oral**  
N-22314  
Levocetirizina Diclorhidrato



**ALERGIPLUS 5 mg tableta  
Recubierta**  
N-22047  
Levocetirizina Diclorhidrato

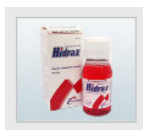


**ALERGIPLUS GOTAS 5mg/mL  
Solución Oral**  
N-22591  
Levocetirizina Diclorhidrato

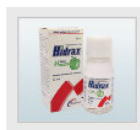


**MEDICORT 0,5 mg/5 mL Elixir**  
N-21082  
Dexametasona

##### Hidratación:



**HIDRAX FRESA Solución Oral**  
N-23387  
Cloruro de Sodio, Cloruro de Potasio,  
Citrato de Sodio Dihidratado,  
Dextrosa Anhidra



**HIDRAX MANZANA Solución Oral**  
N-23866  
Cloruro de Sodio, Cloruro de Potasio,  
Citrato de Sodio Dihidratado,  
Dextrosa Anhidra

## Productos OTC :



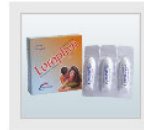
**GRIPA C PEDIATRICO Tabletas Masticables**  
N-20300  
Paracetamol, Clorfenamina Maleato, Pseudoefedrina HCl



**GRIPA C® FORTE Tabletas**  
N-20225  
Paracetamol, Cafeína, Fenilefrina HCl, Clorfenamina Maleato,



**Laxamed**  
N-24086  
Picosulfato Sódico



**LOROPHYN 150 mg Ovulos**  
N-19110  
Nonoxinol - 9

## Linea Oftalmica AKORN – MEDIVISION



**MULTI-CONFORT**  
SHN-0886  
Acido Bórico, Citrato de Sodio Dihidratado, Cloruro de Sodio, Polisorbato 20, Povidona, Borato de Sodio Decahidratado, ...



**ACETAK**  
N-25633  
Acetazolamida 250 mg



**AKA-DILATE 2,5%**  
N-26055  
FENILEFRINA CLORHIDRATO 2,5%.



**AKA-DILATE 10%**  
N-26796  
FENILEFEDRINA CLORHIDRATO 10%

## Solución de Contraste:



**IOPAMED 300 612 mg/mL Solución Inyectable**  
ADN-0023  
Iopamidol



**IOPAMED 370 755 mg/mL Solución Inyectable**  
ADN-0022  
Iopamidol



**MEDIXOL 350 755 mg/mL Solución Inyectable**  
ADN-0016  
Iohexol

## Productos OTC :



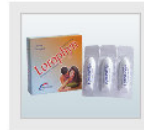
**GRIPA C PEDIATRICO Tabletas Masticables**  
N-20300  
Paracetamol, Clorfenamina Maleato, Pseudoefedrina HCl



**GRIPA C® FORTE Tabletas**  
N-20225  
Paracetamol, Cafeína, Fenilefrina HCl, Clorfenamina Maleato,



**Laxamed**  
N-24086  
Picosulfato Sódico



**LOROPHYN 150 mg Ovulos**  
N-19110  
Nonoxinol - 9

## Linea Oftalmica AKORN – MEDIVISION



**MULTI-CONFORT**  
SHN-0886  
Acido Bórico, Citrato de Sodio Dihidratado, Cloruro de Sodio, Polisorbato 20, Povidona, Borato de Sodio Decahidratado, ...



**ACETAK**  
N-25633  
Acetazolamida 250 mg



**AKA-DILATE 2,5%**  
N-26055  
FENILEFRINA CLORHIDRATO 2,5%.



**AKA-DILATE 10%**  
N-26796  
FENILEFEDRINA CLORHIDRATO 10%

## Solución de Contraste:



**IOPAMED 300 612 mg/mL Solución Inyectable**  
ADN-0023  
Iopamidol

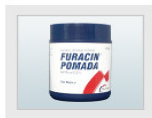


**IOPAMED 370 755 mg/mL Solución Inyectable**  
ADN-0022  
Iopamidol



**MEDIXOL 350 755 mg/mL Solución Inyectable**  
ADN-0016  
Iohexol

## Antisépticos:



**FURACIN 0,2% Pomada**  
N-20238  
Nitrofuraf



**FURACIN 0,2% Solución Tópica**  
N-3187  
Nitrofuraf



**ISODINE 7,5 % Solución - Espuma**  
N-12954  
Yodo Polividona (como yodo disponible)

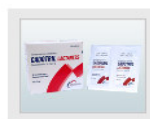


**ISODINE 10% Solución**  
N-12953  
Yodo Polividona

## Línea Digestiva:



**CADOTRIL 100 mg Cápsula**  
N-23155  
Racecadotriilo



**CADOTRIL LACTANTES 10 mg/1g  
Granulado para Suspensión Oral**  
N-22487  
Racecadotriilo



**CADOTRIL NIÑOS 30 mg/3 g  
Granulado para Suspensión Oral**  
N-22488  
Racecadotriilo



**Donamed F**  
N-24904  
Loperamida Clorhidrato

## Línea Respiratoria:



**AB-MOKS Polvo para Suspensión**  
N-21497  
Amoxicilina (como Trihidrato),  
Ambroxol Clorhidrato



**AB-MOKS Tableta Recubierta**  
N-22051  
Amoxicilina (como Trihidrato),  
Ambroxol Clorhidrato

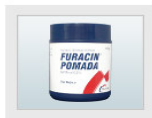


**AB-MOKS FORTE Tableta  
Recubierta**  
N-22023  
Amoxicilina (como Trihidrato),  
Ambroxol Clorhidrato



**AB-MOKS FORTE Polvo para  
Suspensión**  
N-21718  
Amoxicilina (como Trihidrato),  
Ambroxol Clorhidrato

## Antisépticos:



**FURACIN 0,2% Pomada**  
N-20238  
Nitrofuraf



**FURACIN 0,2% Solución Tópica**  
N-3187  
Nitrofuraf



**ISODINE 7,5 % Solución - Espuma**  
N-12954  
Yodo Polividona (como yodo disponible)

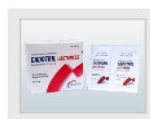


**ISODINE 10% Solución**  
N-12953  
Yodo Polividona

## Línea Digestiva:



**CADOTRIL 100 mg Cápsula**  
N-23155  
Racecadotriilo



**CADOTRIL LACTANTES 10 mg/1g  
Granulado para Suspensión Oral**  
N-22487  
Racecadotriilo



**CADOTRIL NIÑOS 30 mg/3 g  
Granulado para Suspensión Oral**  
N-22488  
Racecadotriilo



**Donamed F**  
N-24904  
Loperamida Clorhidrato

## Línea Respiratoria:



**AB-MOKS Polvo para Suspensión**  
N-21497  
Amoxicilina (como Trihidrato),  
Ambroxol Clorhidrato



**AB-MOKS Tableta Recubierta**  
N-22051  
Amoxicilina (como Trihidrato),  
Ambroxol Clorhidrato

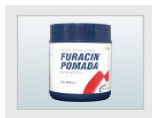


**AB-MOKS FORTE Tableta  
Recubierta**  
N-22023  
Amoxicilina (como Trihidrato),  
Ambroxol Clorhidrato



**AB-MOKS FORTE Polvo para  
Suspensión**  
N-21718  
Amoxicilina (como Trihidrato),  
Ambroxol Clorhidrato

## Antisépticos:



**FURACIN 0,2% Pomada**  
N-20238  
Nitrofuraf



**FURACIN 0,2% Solución Tópica**  
N-3187  
Nitrofuraf



**ISODINE 7,5 % Solución - Espuma**  
N-12954  
Yodo Polividona (como yodo disponible)

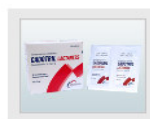


**ISODINE 10% Solución**  
N-12953  
Yodo Polividona

## Línea Digestiva:



**CADOTRIL 100 mg Cápsula**  
N-23155  
Racecadotriilo



**CADOTRIL LACTANTES 10 mg/1g  
Granulado para Suspensión Oral**  
N-22487  
Racecadotriilo



**CADOTRIL NIÑOS 30 mg/3 g  
Granulado para Suspensión Oral**  
N-22488  
Racecadotriilo



**Donamed F**  
N-24904  
Loperamida Clorhidrato

## Línea Respiratoria:



**AB-MOKS Polvo para Suspensión**  
N-21497  
Amoxicilina (como Trihidrato),  
Ambroxol Clorhidrato



**AB-MOKS Tableta Recubierta**  
N-22051  
Amoxicilina (como Trihidrato),  
Ambroxol Clorhidrato



**AB-MOKS FORTE Tableta  
Recubierta**  
N-22023  
Amoxicilina (como Trihidrato),  
Ambroxol Clorhidrato



**AB-MOKS FORTE Polvo para  
Suspensión**  
N-21718  
Amoxicilina (como Trihidrato),  
Ambroxol Clorhidrato



## Salud femenina:



**ALIDOL Tableta Recubierta**  
N-24343  
Ibuprofeno, N-Butilbromuro de Hioscina



**CLINDESS 100 mg Ovulo Vaginal**  
N-23311  
Clindamicina



**CLINDESS 2% Crema Vaginal**  
N-23337  
Clindamicina



**CLINDESS DUO Ovulo Vaginal**  
N-24266  
Clindamicina

## Urológicos vasculares:



**CYCLO 3 FORT Cápsulas**  
PNE-0237  
Extracto seco de Rusco valorado en heterósidos esterólics, Hesperidina Metilchalcona, Acido Ascorbico (Vit. C) ...



**PERMIXON® 160 mg Cápsula**  
PNE-0331  
Extracto de Serenoa Repens



**VENOX 500 mg Cápsula**  
N-20689  
Dobesilato Calcico

## Vitaminoterapia:



**Adecerol**  
N-222  
Retinol Palmitato (Vit. A), Ergocalciferol (Vit. D2), Acido Ascórbico (Vit. C)



**Adecerol Jarabe**  
DN-0097  
Retinol Palmitato (Vit.A), Ergocalciferol (Vit. D2), alfa-Tocoferol Acetato (Vit. E), Acido Ascórbico (Vit. C), Bioflav ...



**ANTIOXIN SG Cápsulas Blandas**  
DE-0663  
Vitamina E, Vitamina A, Acido Ascórbico (Vitamina C), Zinc, Cobre &am



**BIOTINOL 300 mcg Solución Bebible**  
N-4487  
Biotina

# Línea Trifarma

## Analgésico Antiinflamatorios:



**DOLOFENAC 75 mg/ 3 mL Solución Inyectable**  
N-16244  
Diclofenaco Sódico



**DOLOFENAC COMPUESTO Tableta Recubierta**  
N-23995  
Diclofenaco Sódico, Paracetamol



**DOLOFENAC FORTE Tabletas**  
N-19185  
Paracetamol, Diclofenaco Sódico



**DOLOFENAC FLEX Inyectable**  
N-21848  
Pridinol Mesilato

## Alimentación Parenteral:



**SORBAMIN 30 NF Con Electrolitos Solución Inyectable**  
N-13787  
Sorbita, Glicina, Fosfato Dibásico de Potasio, L-Prolina, L-Isoleucina, Acetato de sodio anhidro, L-Alanina, L-Fenilala ...



**SOLUDEX al 50 % Solución Inyectable**  
N-13579  
Glucosa anhidra

## Anticoagulante:



**HEPARINA SODICA 5000 UI/mL Inyectable**  
NG-1402

## Coadyuvante de la Anestesia:



**DISTENSIL 500 mg Inyectable**  
N-5361  
Cloruro de Suxametonio



**VECUBROM 4 mg/mL Polvo Liofilizado para Solución Inyectable**  
N-18403  
Vecuronio Bromuro

## Línea digestiva:



**EVACUOL ENEMA Pediatrico**  
N-18031  
Fosfato Dibásico de Sodio  
Heptahidratado, Bifosfato de Sodio  
Monohidratado



**EVACUOL ENEMA Solución**  
N-13702  
Bifosfato de Sodio  
Monohidratado, Fosfato Dibásico de  
Sodio Heptahidratado



**EVACUOL F Solución Oral**  
N-21772  
Fosfato de Sodio Monobásico  
Monohidratado (Equivalente a Fosfato  
de Sodio Monobásico Dihidratado),  
Fosfato de Sodio Dibá ...



**SINCOL COMPLEX Inyectable**  
N-21854  
Pargoverina + Clonixinato de Lisina

## Soluciones de Gran Volumen para Inyectables:



**ENDOVIT al 5 % Solución  
Inyectable**  
N-19348  
Glucosa Anhidra, Ácido Ascorbico,  
Nicotinamida, Riboflavina, Fosfato  
Sódico, Piridoxina Clorhidrato,  
Pantenol ...



**AGUA BIDESTILADA Inyectable**  
N-930-G



**CLORURO DE SODIO 0,9%  
Solución Inyectable**  
NG-4175



**DEMANITOL al 20 % Solución  
Inyectable**  
N-12249  
Manitol

## Soluciones de Pequeño Volumen para Inyectables:



**ENDOVIT al 5 % Solución  
Inyectable**  
N-19348  
Glucosa Anhidra, Ácido Ascorbico,  
Nicotinamida, Riboflavina, Fosfato  
Sódico, Piridoxina Clorhidrato,  
Pantenol ...



**AGUA BIDESTILADA Inyectable**  
N-930-G



**CLORURO DE SODIO 0,9%  
Solución Inyectable**  
NG-4175



**DEMANITOL al 20 % Solución  
Inyectable**  
N-12249  
Manitol

## Vitaminoterapia:



**AMINORAL PLUS Jarabe**  
N-18710  
Tiamina Clorhidrato, Riboflavina  
Fosfato, Piridoxina Clorhidrato,  
Cianocobalamina, Nicotinamida, Ácido  
Fólico, L-Lisina ...



**TRES B Solución Inyectable**  
N-18544  
Hidroxycobalamina, Tiamina  
Clorhidrato, Piridoxina Clorhidrato

## Anestésicos:



**XILONEST 5 % Pomada**  
N-11611  
Lidocaina Base



**XILONEST AL 2 % Solución Inyectable**  
N-11304  
Lidocaina Clorhidrato



**XILONEST Jalea al 2%**  
N-11514  
Lidocaina Clorhidrato



**XILONEST S.P. AL 2 % CON EPINEFRINA 1:200 000 Solución Inyectable**  
N-17729  
Lidocaina Clorhidrato

## Antibacterial:



**AMIKABIOT 100 mg/ 2 mL Solución Inyectable**  
N-16630  
Amikacina



**AMIKABIOT 1g/ 4mL Solución Inyectable**  
N-21156  
Amikacina



**AMIKABIOT 250 mg/ 2 mL Solución Inyectable**  
N-16635  
Amikacina



**AMIKABIOT 500 mg/ 2 mL Solución Inyectable**  
N-16636  
Amikacina

## Antihistamínicos/Corticoides:



**BETACORT 4 mg/ mL Solución Inyectable**  
N-22900  
Betametasona



**BETACORT DEPOT Suspensión Inyectable**  
N-18505  
Betametasona



**POLIDERM Crema**  
N-17999  
Dexametasona, Clotrimazol,  
Gentamicina



**LEVOCERT**  
-  
Levocetirizina

## Hidratación:



**ELECTORAL NF Solución para Uso Oral Sabor a Anís**  
N-11899  
Glucosa Anhidra; Cloruro de Calcio Dihidratado; Cloruro de Magnesio Hexahidratado; Cloruro de Potasio; Cloruro de Sodio; ...



**ELECTORAL NF Solución para Uso Oral Sabor a Fresa**  
N-16542  
Glucosa Anhidra; Cloruro de Calcio Dihidratado; Cloruro de Magnesio Hexahidratado; Cloruro de Potasio; Cloruro de Sodio; ...



**ELECTORAL NF Solución para Uso Oral Sabor a Hierba Luisa**  
N-16541  
Glucosa Anhidra; Cloruro de Calcio Dihidratado; Cloruro de Magnesio Hexahidratado; Cloruro de Potasio; Cloruro de Sodio; ...



**ELECTORAL PEDIATRICO Suero Oral Solución Rehidratante Sabor a Anís**  
N-20382  
Cloruro de Sodio, Citrato de Potasio, Citrato de Sodio, Glucosa anhidra

## Línea Respiratoria:



**BRONCO TRIFAMOX 125 Polvo para Suspensión Oral**  
N-18442  
Amoxicilina, Bromhexina Clorhidrato



**BRONCO TRIFAMOX 250 Polvo para Suspensión Oral**  
N-18441  
Amoxicilina, Bromhexina Clorhidrato



**BRONCO TRIFAMOX 500 Cápsulas**  
N-18443  
Amoxicilina, Bromhexina Clorhidrato



**BRONCO TRIFAMOX 500 Polvo para Suspensión Oral**  
N-19774  
Amoxicilina, Bromhexina Clorhidrato

## Soluciones para Irrigación:



**AGUA ESTERIL Y APIROGENA PARA IRRIGACION**  
N-2078-G



**URO GLICIN Solución para Irrigación**  
N-18869  
Glicina

## Urológicos / Vasculares:



**AKABAR 50 mg Tabletetas**  
N-20071  
Sildenafil



**EVIPROSTAT 160 mg Cápsulas**  
PNN-0023  
Extracto en Polvo Lípido Esterólico Serenoa repens



**NEFRO CIP 500 Cápsulas**  
N-19704  
Ciprofloxacino, Fenazopiridina clorhidrato



**URO 3000 Cápsulas**  
N-19351  
Norfloxacino, Fenazopiridina Clorhidrato

## Soluciones para Hemodiálisis:



**BICARDIAL - A Solución Concentrada Ácida para Hemodiálisis**  
N-18911  
Cloruro de Sodio, Cloruro de Potasio, Cloruro de Calcio Dihidratado, Cloruro de Magnesio hexahidratado, Ácido Acético, ...



**BICARDIAL - B Solución Concentrada Básica para Hemodiálisis**  
N-18912  
Cloruro de Sodio, Bicarbonato de Sodio

## Linea Dr. Zaidman



**CREMA DEL DR. ZAIDMAN**  
-  
Óxido de Zinc, Cloruro de Benzalconio

[ver detalle](#)



**BABY ACEITE DR. ZAIDMAN**  
HUMECTANTE - SUAVIZANTE  
-

[ver detalle](#)



**BABY COLONIA DR. ZAIDMAN**  
FRAGANCIA  
-

[ver detalle](#)



**BABY COLONIA MI PRIMERA COLONIA SIN ALCOHOL DR. ZAIDMAN**  
FRAGANCIA  
-

[ver detalle](#)

## Línea Mentholatum

*Stani & wife*  
**Mentholatum**  
*Alina*



**Mentholatum Ungüento**  
N-2187  
Alcanfor, Mentol, Metil Salicilato

[ver detalle](#)